

Ocrevus[®]

(ocrelizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão
300 mg/10 mL

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de 10 mL (300 mg/10 mL)

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS (A PARTIR DE 40 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de 10 mL contém:

Princípio ativo: ocrelizumabe..... 300 mg (30 mg/mL).

Excipientes: acetato de sódio trihidratado, ácido acético glacial, alfa-alfa trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **Ocrevus®** (ocrelizumabe).

1. INDICAÇÕES

Ocrevus® é indicado para o tratamento de:

- Pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).
- Pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg, com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Formas Recorrentes da Esclerose Múltipla (EMR)

A eficácia de **Ocrevus®** foi demonstrada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, duplo-mascarados, controlados por comparador ativo de desenho idêntico, em pacientes com EMR tratados por 96 semanas (Estudo 1 e Estudo 2). A dose de **Ocrevus®** foi de 600 mg a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado com duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas, e as doses subsequentes foram administradas como uma infusão intravenosa única de 600 mg) e as injeções subcutâneas de placebo foram administradas 3 vezes por semana. A dose de REBIF, o comparador ativo, era de 44 mcg administrado como injeções subcutâneas 3 vezes por semana e as infusões intravenosas de placebo foram administradas a cada 24 semanas. Ambos os estudos incluíam pacientes que tinham apresentado pelo menos uma recidiva no ano anterior, ou duas recidivas em dois anos anteriores, e apresentavam uma pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) de 0 a 5,5. Pacientes com formas primárias progressivas da esclerose múltipla (EM) foram excluídos. Avaliações neurológicas foram realizadas a cada 12 semanas e no momento de uma suspeita de recidiva. RMNs (Ressonância Magnética Nuclear) do cérebro foram realizadas na linha de base e nas semanas 24, 48 e 96.

O resultado primário tanto do Estudo 1 quanto do Estudo 2 foi a taxa de recidiva anual (TRA). Medidas de resultados adicionais incluíam a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada, o número médio de lesões realçadas por gadolínio (Gd) em RMN T1 nas semanas 24, 48 e 96, e lesões hiperintensas novas ou em aumento em RMN T2. A progressão de incapacidade foi definida como um aumento de 1 ponto ou mais desde a pontuação de EDSS basal atribuível à EM quando a pontuação de EDSS basal era de 5,5 ou menos, ou 0,5 pontos ou mais quando a pontuação de EDSS basal estava acima de 5,5. A progressão de incapacidade foi considerada confirmada quando o aumento na EDSS foi confirmado em uma visita regularmente programada 12 semanas após a documentação inicial de piora neurológica. A população primária para análise de progressão de incapacidade confirmada foi a população agrupada dos Estudos 1 e 2.

No Estudo 1, 410 pacientes foram randomizados para **Ocrevus®** e 411 para REBIF. 11% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** e 17% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico da EM até a randomização foi de 3,8 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média de EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na visita basal, 40% dos pacientes apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,8).

No Estudo 2, 417 pacientes foram randomizados para **Ocrevus®** e 418 para REBIF; 14% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** e 23% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e as

características da doença na visita basal foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico de EM até a randomização foi de 4,1 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média na EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na linha de base, 40% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,9).

No Estudo 1 e no Estudo 2, **Ocrevus®** reduziu significativamente a taxa de recidiva anual e a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início em comparação com REBIF. Os resultados do Estudo 1 e do Estudo 2 são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1.

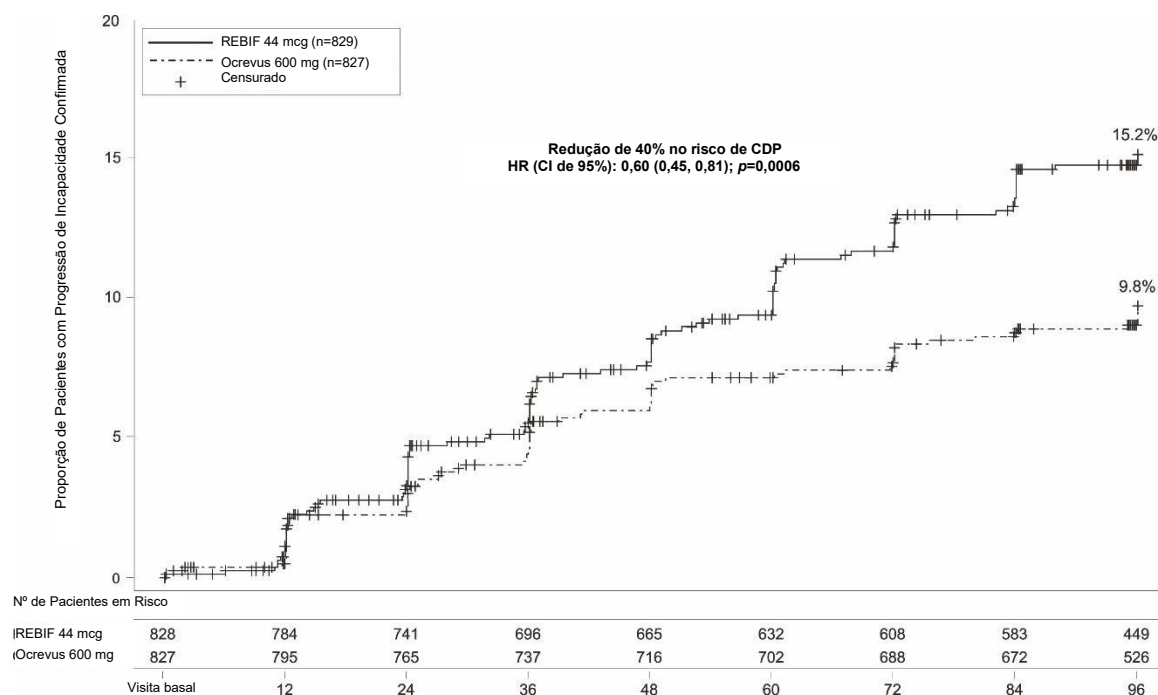
Tabela 1: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em Pacientes com EMR do Estudo 1 e do Estudo 2

Desfechos	Estudo 1		Estudo 2	
	Ocrevus® 600 mg a cada 24 semanas N=410	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=411	Ocrevus® 600 mg a cada 24 semanas N=417	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=418
Desfechos Clínicos				
Taxa de Recidiva Anual (Desfecho Primário)	0,156	0,292	0,155	0,290
Redução Relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporção livre de Recidiva	83%	71%	82%	72%
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	9,8% Ocrevus® vs 15,2% REBIF			
Redução do Risco (Análise Agrupada ²)	40%; p=0,0006			
Desfechos de RMN				
Número médio de lesões realçadas por Gd em T1 por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Redução Relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número médio de lesões hiperintensas novas e/ou em aumento em T2 por RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Redução Relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais da pontuação basal da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5, Estimativas de Kaplan-Meier na Semana 96.

² Dados agrupados prospectivamente a partir do Estudo 1 e do Estudo 2.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier* do Tempo até o Início da Progressão de Incapacidade Confirmada Mantida por pelo menos 12 Semanas com o Evento Inicial de Agravamento Neurológico tendo ocorrido durante o Período de Tratamento Duplo-cego nos Estudos Agrupados 1 e 2 em Pacientes com EMR (População ITT Agrupada)



*Análise agrupada pré-especificada dos Estudos 1 e 2

Em análises do subgrupo exploratório do Estudo 1 e do Estudo 2, o efeito de **Ocrevus®** na taxa de recidiva anual e na progressão de incapacidade foi semelhante em pacientes homens e mulheres.

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP):

O Estudo 3 foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com EMPP. Os pacientes foram randomizados a 2:1 para receber **Ocrevus®** 600 mg ou placebo como duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas a cada 24 semanas por pelo menos 120 semanas. Os critérios de seleção exigiam uma EDSS basal de 3 a 6,5 e uma pontuação de 2 ou mais para o sistema funcional piramidal da EDSS em razão de achados na extremidade inferior. Avaliações neurológicas foram conduzidas a cada 12 semanas. Uma RMN foi realizada na visita basal e nas Semanas 24, 48 e 120.

No Estudo 3, o resultado primário foi o tempo até o início da progressão de incapacidade atribuível à EM confirmada como presente na próxima avaliação neurológica pelo menos 12 semanas depois. A progressão de incapacidade ocorria quando a pontuação da EDSS aumentava 1 ponto ou mais a partir da EDSS basal se a EDSS basal fosse de 5,5 pontos ou menos, ou por 0,5 pontos ou mais se a EDSS basal fosse maior que 5,5 pontos. No Estudo 3, também foi considerado que a progressão de incapacidade confirmada tinha ocorrido se os pacientes que apresentassem progressão de incapacidade descontinuassem a participação no estudo antes da próxima avaliação. Medidas de resultado adicionais incluíam caminhada cronometrada por uma distância de 25 pés, e alteração percentual no volume da lesão hiperintensa em T2.

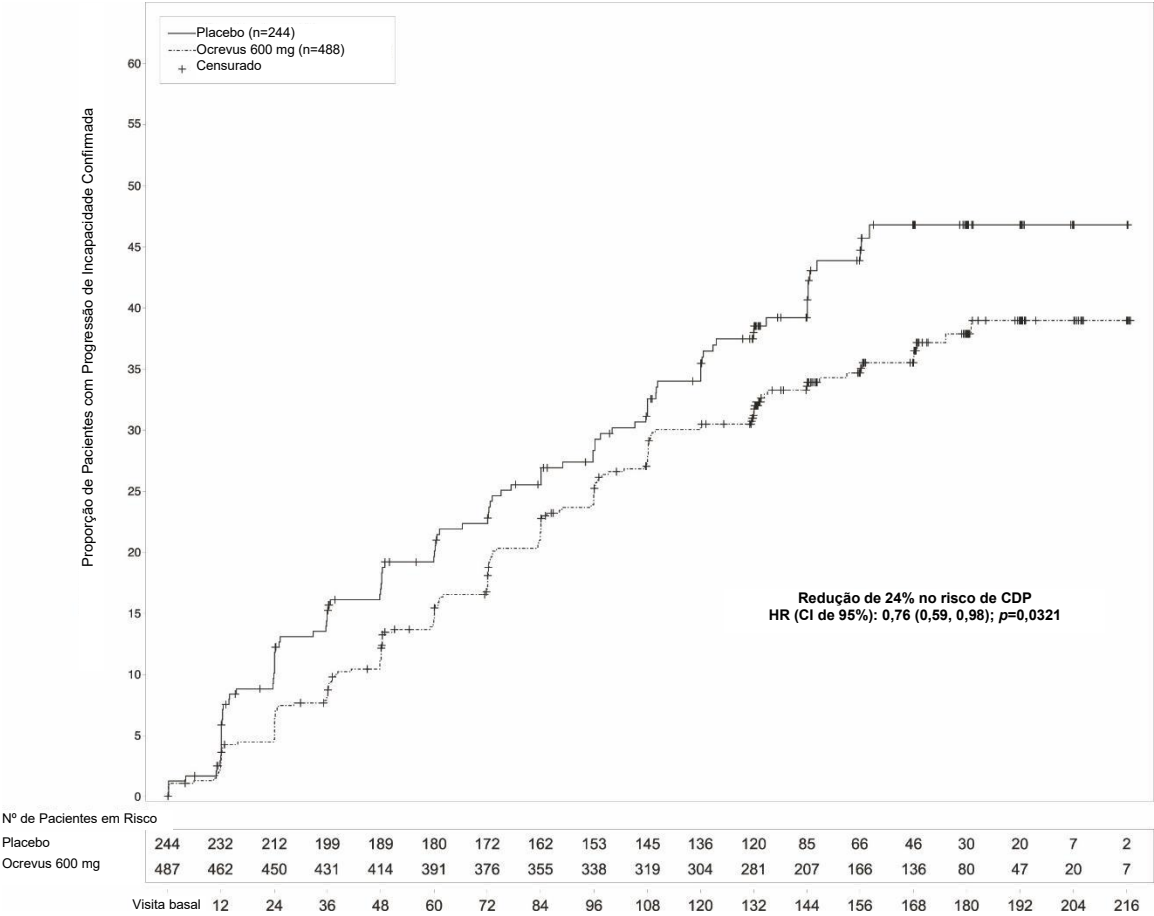
O Estudo 3 randomizou 488 pacientes para **Ocrevus®** e 244 para placebo; 21% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** e 34% dos pacientes tratados com placebo não concluíram o estudo. Os dados demográficos e as características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 45; 49% eram mulheres. O tempo médio desde o aparecimento do sintoma foi de 6,7 anos, a pontuação média na EDSS foi de 4,7, e 26% apresentaram uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 na visita basal; 88% dos pacientes não tinham sido tratados anteriormente com um tratamento não-esteróide para EM. O tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi significativamente mais longo para pacientes tratados com **Ocrevus®** do que para pacientes tratados com placebo (vide Figura 2). Os resultados do Estudo 3 são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2.

Tabela 2: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em pacientes com EMPP no Estudo 3

Desfechos	Estudo 3	
	Ocrevus® 600 mg (duas infusões de 300 mg com um intervalo de duas semanas a cada 24 semanas) N=488	Placebo N=244
Resultados Clínicos		
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	32,9%	39,3%
Redução de risco	24%; p=0,0321	
Desfechos de RMN		
Alteração média no volume das lesões T2, desde a visita basal até a Semana 120 (cm3)	-0,39 p<0,0001	0,79

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais a partir da pontuação de EDSS basal para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou um aumento de 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada mantida por pelo menos 12 semanas com o evento inicial de agravamento neurológico tendo ocorrido durante o período de tratamento duplo-cego no Estudo 3*



*Todos os pacientes nesta análise tinham no mínimo 120 semanas de acompanhamento. A análise primária baseia-se em todos os eventos de progressão de incapacidade acumulados, incluindo 21 sem EDSS confirmatória em 12 semanas.

Na população geral do Estudo 3, a proporção de pacientes com agravamento de 20 por cento na caminhada cronometrada de 25 pés confirmada em 12 semanas foi de 49% nos pacientes tratados com **Ocrevus®** em comparação com 59% nos pacientes tratados com placebo (redução de risco de 25%).

Nas análises do subgrupo exploratório do Estudo 3, a proporção de pacientes do sexo feminino com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi semelhante nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e nos pacientes tratados com placebo (aproximadamente 36% em cada grupo). Em pacientes do sexo masculino, a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi de aproximadamente 30% nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 43% nos pacientes tratados com placebo. Os desfechos clínicos e de RMN que geralmente favoreciam **Ocrevus**[®] numericamente na população geral, e que mostravam tendências semelhantes tanto em pacientes do sexo masculino quanto feminino, incluíam taxa de recidiva anual, alteração no volume da lesão em T2, e número de lesões novas ou em aumento em T2.

Redução do tempo de infusão (2 horas) das doses subsequentes:

A segurança de uma infusão mais curta (2 horas) de **Ocrevus**[®] foi avaliada no estudo 4, um subestudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, de braços paralelos em pacientes adultos com esclerose múltipla recorrente-remitente que não haviam recebido tratamentos modificadores da doença anteriores. A primeira dose de **Ocrevus**[®] foi administrada com duas infusões de 300 mg (total de 600 mg) separadas por 14 dias. Os pacientes foram randomizados a partir da sua segunda dose em diante (Dose 2 a Dose 6) em uma proporção 1: 1 dentre o grupo de infusão convencional com **Ocrevus**[®] infundido por aproximadamente 3,5 horas a cada 24 semanas, e no grupo de infusão mais curta, no qual **Ocrevus**[®] é infundido por aproximadamente 2 horas a cada 24 semanas. A randomização foi estratificada pela região e dose nas quais os pacientes foram randomizados pela primeira vez.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com reações relacionadas à infusão que ocorreram durante ou dentro de 24 horas após a primeira infusão randomizada de **Ocrevus**[®]. A análise primária foi realizada quando 580 pacientes foram randomizados. A proporção de pacientes com reações relacionadas à infusão que ocorreram durante ou dentro de 24 horas após a primeira infusão randomizada foi de 24,6% no grupo que recebeu uma infusão mais curta, em comparação com 23,1% no grupo que recebeu uma infusão convencional. A diferença no grupo estratificado foi semelhante. No geral, em todas as doses randomizadas, a maioria das reações relacionadas à infusão foram leves ou moderadas e apenas duas reações relacionadas à infusão foram graves quanto à intensidade, com uma reação grave relacionada à infusão em cada grupo. Não houve reações com risco de morte, fatais ou graves.

Pacientes Pediátricos Com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (entre 10 e 18 anos de idade)

A eficácia e segurança de **Ocrevus**[®] em pacientes pediátricos entre 10 e de 18 anos de idade com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente (EMRR) foram estabelecidas em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e duplo-mascarado (Estudo 5) por pelo menos 24 semanas. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber **Ocrevus**[®] 600 mg a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado como duas infusões intravenosas (IV) de 300 mg, administradas com 2 semanas de intervalo, e as doses subsequentes foram administradas como uma única infusão IV de 600 mg) ou 0,5 mg de fingolimode diariamente.

O desfecho primário do Estudo 5 foi a taxa de recidiva anual (TRA). As medidas de desfecho adicionais incluíram a taxa anualizada de novas lesões ou aumento das lesões de T2 hiperintensas em ressonância magnética (RM) e o número médio de lesões de T1 com realce por gadolínio (Gd) em RM na Semana 12.

No Estudo 5, 93 pacientes foram randomizados para o braço **Ocrevus**[®] e 94 pacientes para o braço fingolimode. A duração mediana do tratamento em semanas (variação) para pacientes tratados com **Ocrevus**[®] foi de 76,7 (32,1–159,7), e para pacientes tratados com fingolimode foi de 73,9 (11,0–145,0).

As características demográficas e da doença na linha de base foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade mediana era de 15 anos (variação: 11–17 anos), e os pacientes eram predominantemente do sexo feminino (69%). O peso mediano dos pacientes foi de 63,1 kg (variação: 42,3–154,2 kg). A pontuação mediana da EDSS foi de 1,5 em ambos os braços.

No Estudo 5, **Ocrevus**[®] demonstrou não-inferioridade em relação ao fingolimode na redução da taxa de recidiva anual e superioridade na redução da taxa anualizada de novas lesões/aumento das lesões T2 durante o período duplo-cego e na redução do número de lesões T1 com realce por Gd na Semana 12. Os resultados do Estudo 5 são apresentados na Tabela 3.

A população incluída no estudo foi composta predominantemente por adolescentes mais velhos, com idade média de 15 anos, sendo limitada a representatividade de pacientes mais jovens. A evidência clínica direta em pacientes com idade entre 12 e 13

anos é restrita, e praticamente inexistente em pacientes abaixo de 12 anos, o que limita a generalização dos resultados para essas faixas etárias.

Tabela 3: Principais Desfechos Clínicos e de RM em Pacientes Pediátricos com EMRR do Estudo 5

Desfechos	Estudo 5	
	Ocrevus® 600 mg N = 93	Fingolimode 0,5 mg N = 94
Desfechos Clínicos		
Taxa de Recidiva Anual (Desfecho Primário) ¹	0,070	0,135
Redução Relativa	48,3%	
Razão de Taxas	0,517 (IC 95%: 0,193-1,329) ²	
Desfechos de RM		
Taxa anualizada de novas lesões/aumento das lesões T2 hiperintensas por escaneamento por RM1	3,827	7,275
Redução Relativa	47,8% (p=0,001)	
Número médio de lesões de T1 com realce por gadolínio (Gd) em RM na Semanal2.	0,054	0,375
Redução Relativa	87,2% (p=0,001)	

¹ Durante o período de tratamento duplo-cego

² O limite superior do Intervalo de Confiança (IC) de 95% estava abaixo da margem de não inferioridade predefinida de 3.

O estudo demonstrou não inferioridade do ocrelizumabe em relação ao fingolimode na taxa anualizada de surtos. A superioridade clínica no desfecho primário de surtos não foi estabelecida, uma vez que o intervalo de confiança associado à razão de taxas incluiu a possibilidade de ausência de diferença entre os tratamentos. Embora o estimador pontual favoreça o ocrelizumabe, a amplitude do intervalo de confiança reflete incerteza estatística relevante quanto à magnitude do efeito.

Referências bibliográficas

Estudos 1 e 2: (WA21092 e WA21093): Hauser S.L., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:221-234.

Estudo 3: (WA21093): Montalban X. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:209-220.

Estudo 4 (MA30143): H-P Hartung, et al. Shorter infusion time of ocrelizumab: Results from the randomized, double-blind ENSEMBLE PLUS substudy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J MSRD 2020 Nov;46:102492. doi: 10.1016/j.msard.2020.102492. Epub 2020 Sep 24.

Update Clinical Study Report – WA25056. A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis. Research Report Number. 1103369 – November 2020. (CDS v9.0)

Estudo 5: Study Protocol: A Phase III Multicenter, Randomized, Double- Blind, Double-Dummy Study to Evaluate Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Comparison with Fingolimod in Children and Adolescents with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. May 2024. (CDS v17.0)

Primary Clinical Study Report, Study WN42086 A Phase III Multicenter, Randomized, Double- Blind, Double-Dummy Study to Evaluate Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Comparison with Fingolimod in Children and Adolescents with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. The Operetta 2 Study. Report No. 1138543 August 2025.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismos de ação

O mecanismo preciso pelo qual ocrelizumabe exerce seus efeitos terapêuticos na esclerose múltipla é desconhecido, mas supõe-se que envolva a ligação ao CD20, um antígeno da superfície celular presente em linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. Após a ligação da superfície celular aos linfócitos B, ocrelizumabe causa citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento.

Propriedades farmacodinâmicas

Para contagens de células B, são usados ensaios de células B CD19+ pois a presença de **Ocrevus**[®] interfere no ensaio de CD20. O tratamento com **Ocrevus**[®] reduz as contagens de células B CD19+ no sangue 14 dias após a infusão em pacientes adultos e pediátricos. Em estudos clínicos em adultos, as contagens de células B aumentaram acima do limite inferior do normal (LIN) ou acima das contagens basais entre as infusões de **Ocrevus**[®] pelo menos uma vez em 0,3% a 4,1% dos pacientes. Em um estudo clínico de 51 pacientes, o tempo mediano para as contagens de células B voltarem ao valor basal ou LIN foi de 72 semanas (intervalo de 27-175 semanas) após a última infusão de **Ocrevus**[®]. Em 2,5 anos após a última infusão, as contagens de células B aumentaram até o valor basal ou LIN em 90% dos pacientes.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de **Ocrevus**[®] em estudos clínicos de EM se enquadra em um modelo bicompartimental com a depuração dependente do tempo. A exposição geral no estado de equilíbrio (AUC durante os intervalos de dosagem de 24 semanas) de **Ocrevus**[®] foi de 3.510 mcg/mL por dia. Em estudos clínicos com pacientes adultos com EM, as doses de manutenção de ocrelizumabe foram de 600 mg a cada 6 meses (pacientes com EMR) ou duas infusões de 300 mg separadas por um intervalo de 14 dias a cada 6 meses (pacientes com EMPP). A concentração máxima média foi de 212 mcg/mL para pacientes com EMR (infusão de 600 mg) e 141 mcg/mL para pacientes com EMPP (duas infusões de 300 mg administradas em duas semanas). A farmacocinética de ocrelizumabe foi essencialmente linear e proporcional à dose entre 400 mg e 2000 mg.

Absorção

Ocrevus[®] é administrado em infusão endovenosa.

Distribuição

A estimativa de PK da população do volume de distribuição central foi de 2,78 L. O volume periférico e a depuração intercompartimental foram estimados em 2,68 L e 0,29 L/dia, respectivamente.

Metabolismo

O metabolismo de **Ocrevus**[®] não foi estudado diretamente, pois a depuração de anticorpos ocorre principalmente por catabolismo.

Eliminação

A depuração constante foi estimada em 0,17 L/dia, e a depuração inicial dependente do tempo em 0,05 L/dia, que diminuiu com uma meia-vida de 33 semanas. A meia-vida de eliminação terminal foi de 26 dias.

Farmacocinética em populações especiais

Pediatria

A mediana da área sob a curva (ASC) durante o primeiro intervalo de dose de 24 semanas foi de 3.130 mcg/mL por dia, e a concentração máxima (C_{max}) foi de 147 mcg/mL, em pacientes entre 10 e 18 anos de idade que receberam **Ocrevus**[®] 600 mg (peso corporal ≥ 40 kg).

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Ocrevus**[®] em pacientes pediátricos com menos de 10 anos de idade

Idosos

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Ocrevus**[®] em pacientes com 65 anos ou mais.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus**[®] foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de Ocrevus® foi observada nesses pacientes.

Segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de **Ocrevus®**.

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial mutagênico de **Ocrevus®**. Como um anticorpo, não se espera que **Ocrevus®** interaja diretamente com o DNA.

Não foi observado nenhum efeito nos órgãos reprodutores em macacos machos que receberam ocrelizumabe por injeção intravenosa (três doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) durante 8 semanas. Também não foi observado efeito no ciclo estral em macacas que receberam ocrelizumabe durante três ciclos menstruais usando o mesmo regime de dosagem. As doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose humana recomendada de 600 mg, baseado em mg/kg.

Teratogenicidade

Após a administração intravenosa de **Ocrevus®** a macacas durante a organogênese (doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg nos dias de gestação 20, 21 e 22, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg), observou-se depleção de linfócitos B no tecido linfóide (baço e linfonodos) nos fetos em ambas as doses.

A administração intravenosa de **Ocrevus®** (três doses iniciais diárias de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) a macacas prenhas durante todo o período de organogênese e continuando até o período neonatal resultou em mortes perinatais (algumas associadas a infecções bacterianas), toxicidade renal (glomerulopatia e inflamação), formação de folículo linfóide na medula óssea, e diminuições severas nos linfócitos B circulantes em recém-nascidos. A causa das mortes neonatais é incerta, porém, constatou-se que ambos os neonatos afetados apresentavam infecções bacterianas. Peso testicular reduzido foi observado nos recém-nascidos sob a dosagem alta.

Não foi identificada dose sem efeito quanto a efeitos adversos no desenvolvimento, as doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose recomendada em humanos de 600 mg, baseado em mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ocrevus® é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).
- Histórico de reação à infusão de risco à vida ao **Ocrevus®** (vide “Advertências e Precauções”).
- Hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à Infusão

Ocrevus® pode causar reações à infusão, que podem incluir prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, broncoespasmo, irritação na garganta, dor orofaríngea, dispnéia, edema na faringe ou laringe, rubor, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tontura, náusea, taquicardia e anafilaxia. Em estudos clínicos da esclerose múltipla (EM), a incidência de reações à infusão em pacientes adultos tratados com **Ocrevus®**, que receberam metilprednisolona (ou um esteroide equivalente) e possivelmente outra pré-medicação para reduzir o risco de reações à infusão antes de cada infusão, foi de 34 a 40%, sendo a incidência mais alta com a primeira infusão. Não houve nenhuma reação à infusão fatal, mas 0,3% dos pacientes com EM tratados com **Ocrevus®** apresentaram reações à infusão que foram sérias, algumas com necessidade de hospitalização.

Em pacientes pediátricos, os sintomas mais comuns associados às reações à infusão incluíram cefaleia, irritação na garganta, prurido, erupção cutânea, eritema e náusea. No estudo clínico em pacientes pediátricos, a incidência de reações à infusão em pacientes tratados com **Ocrevus®** foi de 48,4%, em comparação com uma incidência de 23,9% nos pacientes tratados com

fingolimode (infusão de placebo), sendo a maior incidência reportada com a primeira infusão (vide “Reações Adversas”).

Observar os pacientes tratados com **Ocrevus**[®] quanto à presença de reações à infusão durante a infusão e por pelo menos uma hora após o término da infusão. Informar os pacientes que reações à infusão podem ocorrer até 24 horas após a infusão.

Reduzindo o risco de reações à infusão e tratando as reações à infusão

Administrar a pré-medicação (ex. metilprednisolona ou um corticosteroide equivalente, e um anti-histamínico) para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão. A adição de um antipirético (ex. paracetamol) também pode ser considerada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

As recomendações de tratamento das reações à infusão dependem do tipo e da gravidade da reação (vide “Posologia e Modo de Usar”). Para reações à infusão de risco à vida, interromper imediata e permanentemente o uso de **Ocrevus**[®] e administrar o tratamento de suporte apropriado. Para reações à infusão menos severas, o tratamento pode envolver a interrupção temporária da infusão, redução da velocidade de infusão e/ou administração de tratamento sintomático.

Infecções

Infecções graves bacterianas, virais, parasitárias e fúngicas, incluindo infecções de risco à vida ou fatais, foram reportadas em pacientes tratados com **Ocrevus**[®]. Um risco maior de infecções (incluindo infecções graves e fatais, bacterianas, fúngicas e virais nova ou de vírus reativado) foi observado em pacientes durante e após a finalização do tratamento com terapias anti-CD20 que depletam células B.

Uma proporção maior de pacientes adultos tratados com **Ocrevus**[®] apresentou infecções em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR em adultos, 58% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 52% dos pacientes tratados com REBIF. No estudo de EMPP, 70% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 68% dos pacientes com placebo. **Ocrevus**[®] aumentou o risco de infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções cutâneas e infecções relacionadas a herpes (vide “Reações Adversas”).

No estudo pediátrico, ocorreram infecções em 73,1% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] (1,5 infecções por paciente-ano) e em 58,7% dos pacientes tratados com fingolimode (1,2 infecções por paciente-ano) (vide “Reações Adversas”). Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e gripe (influenza) foram mais frequentemente relatadas em pacientes tratados com **Ocrevus**[®], e todas foram de intensidade leve a moderada.

Ocrevus[®] não esteve associado a um aumento no risco de infecções sérias em pacientes com EM nos estudos controlados.

Postergar a administração de **Ocrevus**[®] em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Infecções do trato respiratório

Uma proporção maior de pacientes adultos tratados com **Ocrevus**[®] apresentou infecções do trato respiratório em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR em adultos, 40% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 33% dos pacientes tratados com REBIF, e 8% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram infecções do trato respiratório inferior em comparação com 5% dos pacientes tratados com REBIF. No estudo de EMPP, 49% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 43% dos pacientes com placebo e 10% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentaram infecções do trato respiratório inferior em comparação com 9% dos pacientes com placebo. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiam, sobretudo em infecções do trato respiratório superior e bronquite.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Herpes

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (EMR) em adultos, infecções por herpes foram relatadas de forma

mais frequente em pacientes tratados com **Ocrevus**[®] do que em pacientes tratados com REBIF, incluindo herpes zoster (2,1% vs. 1,0%), herpes simples (0,7% vs. 0,1%), herpes oral (3,0% vs. 2,2%), herpes genital (0,1% vs. 0%), e infecção pelo vírus do herpes (0,1% vs. 0%). As infecções foram de gravidade predominantemente leve a moderada.

No estudo clínico controlado por placebo (EMPP), herpes oral foi relatada com maior frequência nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] do que nos pacientes com placebo (2,7% vs 0,8%).

Casos graves de infecções causadas pelo vírus do herpes simples e varicela-zoster, incluindo infecções do sistema nervoso central (encefalite e meningite), infecções intraoculares e infecções disseminadas na pele e tecidos moles, foram reportados no período pós-comercialização em pacientes com esclerose múltipla tratados com **Ocrevus**[®].

Infecções sérias causadas pelo vírus do herpes podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com **Ocrevus**[®]. Alguns casos reportados apresentaram risco de morte.

Caso ocorra infecção grave causada pelo vírus do herpes, **Ocrevus**[®] deve ser descontinuado ou interrompido até que a infecção esteja resolvida, e tratamento adequado deve ser administrado.

Alerte os pacientes que ocorreram infecções causadas pelo vírus do herpes, incluindo infecções graves que afetam o sistema nervoso central, pele e olhos durante o tratamento com **Ocrevus**[®]. Oriente os pacientes a contatar um profissional de saúde caso tenham qualquer sinal ou sintoma de infecções causadas pelo vírus do herpes, incluindo sintomas orais ou genitais, febre, *rash* cutâneo, dor, coceira, redução da acuidade visual, vermelhidão nos olhos, dor nos olhos, dor de cabeça, rigidez no pescoço ou alteração no estado mental.

Reativação do Vírus da Hepatite B (HBV)

A reativação do vírus da hepatite B foi relatada em pacientes com esclerose múltipla tratados com **Ocrevus**[®] no período pós-comercialização. Hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte causadas pela reativação do HBV ocorreram em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20. Realizar o teste de HBV em todos os pacientes antes do início do tratamento com **Ocrevus**[®]. Não administrar **Ocrevus**[®] a pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos nos testes de HBsAg e anti-HB. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície [HBsAg] e positivos para o anticorpo antinuclear de HB [HBcAb+] ou que são portadores de HBV [HBsAg+], consultar um especialista em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento.

Possível risco aumentado de efeitos imunossupressores com outros imunossupressores

Ao iniciar **Ocrevus**[®] após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após **Ocrevus**[®], considerar o potencial de efeitos imunossupressores aumentados (vide “Interações medicamentosas” e “Características Farmacológicas”). **Ocrevus**[®] não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Vacinações

Administrar todas as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início de **Ocrevus**[®] para vacinas vivas ou vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com **Ocrevus**[®] para vacinas inativas.

Ocrevus[®] pode interferir na eficácia de vacinas inativas (vide “Interações medicamentosas”).

A segurança de imunização com vacinas vivas ou vivas-atenuadas após a terapia com **Ocrevus**[®] não foi estudada, e a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e até a repleção das células B (vide “Características Farmacológicas”).

Não há nenhum dado disponível sobre os efeitos de vacina viva ou inativa em pacientes que receberam **Ocrevus**[®].

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Vacinação de crianças nascidas de mães tratadas com Ocrevus[®] durante a gravidez

Não devem ser administradas vacinas vivas ou vivas atenuadas a bebês de mães expostas a **Ocrevus**[®] durante a gravidez antes de se confirmar a recuperação das contagens de células B, conforme medido pelo nível de células B, CD19 +. A depleção de células B nestas crianças pode aumentar os riscos relacionados às vacinas vivas ou vivas atenuadas.

Vacinas inativas podem ser administradas antes da recuperação da depleção de células B, conforme indicado, mas deve-se considerar a avaliação das respostas imunológicas da vacina, por meio de consulta com um especialista qualificado, para avaliar se uma resposta imune protetora foi desenvolvida (vide “Uso em populações especiais”).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) foram relatados em pacientes com Esclerose Múltipla tratados com **Ocrevus**[®] no período pós-comercialização. A LEMP é uma infecção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus JC (JCV) que normalmente ocorre apenas em pacientes imunocomprometidos e que geralmente leva à morte ou incapacidade grave. A LEMP ocorreu em pacientes tratados com **Ocrevus**[®] que não haviam sido tratados anteriormente com natalizumabe (que tem uma associação conhecida com LEMP), não estavam tomando quaisquer medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores associados ao risco de LEMP antes ou concomitantemente com **Ocrevus**[®] e não tinham quaisquer condições médicas sistêmicas conhecidas que resultem em função do sistema imunológico comprometida.

A infecção por JCV resultando em LEMP também foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para Esclerose Múltipla.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, suspenda **Ocrevus**[®] e realize uma avaliação diagnóstica apropriada. Os sintomas típicos associados à LEMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo ou falta de jeito dos membros, distúrbios da visão e alterações no pensamento, memória e orientação, levando a confusão e alterações de personalidade.

Os achados de ressonância magnética podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Casos de LEMP, diagnosticados com base em achados de ressonância magnética e na detecção de DNA de JCV no líquido cefalorraquidiano na ausência de sinais ou sintomas clínicos específicos de LEMP, foram relatados em pacientes tratados com outros medicamentos para Esclerose Múltipla associados a LEMP. Muitos desses pacientes posteriormente se tornaram sintomáticos com LEMP. Portanto, o monitoramento com ressonância magnética para sinais que possam ser consistentes com LEMP pode ser útil, e quaisquer achados suspeitos devem levar a uma investigação mais aprofundada para permitir um diagnóstico precoce de LEMP, se presente. Após a descontinuação de outro medicamento para Esclerose Múltipla associado à LEMP, foram relatadas menores mortalidade e morbidade relacionadas à LEMP em pacientes que eram inicialmente assintomáticos no momento do diagnóstico em comparação com pacientes que apresentavam sinais e sintomas clínicos característicos no momento do diagnóstico.

Não se sabe se essas diferenças são devido à detecção precoce e descontinuação do tratamento da Esclerose Múltipla ou devido a diferenças na doença nesses pacientes.

Se a LEMP for confirmada, o tratamento com **Ocrevus**[®] deve ser descontinuado

Redução de imunoglobulinas

Conforme esperado com qualquer terapia de depleção de células B, uma redução dos níveis de imunoglobulina é observada no tratamento com **Ocrevus**[®]. Os dados agrupados de estudos clínicos de **Ocrevus**[®] (EMR e EMPP) em adultos e de sua fase aberta *open-label* (até aproximadamente 7 anos de exposição ao **Ocrevus**[®]) demonstraram uma associação entre níveis reduzidos de imunoglobulina G (IgG <LIN) e aumento de taxas de infecções sérias. Monitorar os níveis de imunoglobulinas séricas quantitativas durante o tratamento com **Ocrevus**[®] e após a descontinuação do tratamento, até a repleção de células B e, especialmente, no contexto de infecções graves recorrentes. Considere descontinuar a terapia com **Ocrevus**[®] em pacientes com infecções oportunistas sérias ou recorrentes, e se a hipogamaglobulinemia prolongada exigir tratamento com imunoglobulinas intravenosas (vide item “Reações Adversas”).

Uso pediátrico

Em pacientes pediátricos, especialmente na faixa etária mais jovem, o uso de ocrelizumabe está associado a incertezas relacionadas à segurança de longo prazo, em razão do efeito imunomodulador prolongado. No estudo clínico pediátrico, foram observadas, quando comparado com fingolimode: maior frequência de infecções (73,1% dos pacientes em ocrelizumabe vs. 58,7% em fingolimode); maior incidência de reações relacionadas à infusão (48,4% dos pacientes em ocrelizumabe vs. 23,9% em fingolimode). Embora a maioria dos eventos tenha sido de intensidade leve a moderada, o impacto de longo prazo sobre o sistema imunológico em desenvolvimento não está completamente caracterizado. Recomenda-se monitoramento rigoroso de infecções, imunoglobulinas e eventos imunológicos durante o tratamento.

Malignidades

Pode existir um risco maior de malignidade com **Ocrevus**[®]. Em estudos controlados, malignidades, incluindo câncer de mama, ocorreram de forma mais frequente em pacientes tratados com **Ocrevus**[®]. Câncer de mama em adultos ocorreu em 6 de 781 mulheres tratadas com **Ocrevus**[®] e nenhuma das 668 mulheres tratadas com REBIF ou placebo. As pacientes devem seguir as diretrizes padrão de triagem de câncer de mama.

Colite imunomediada

Colite imunomediada, que pode se apresentar como uma forma grave e de início agudo de colite, foi relatada em pacientes que receberam **Ocrevus**[®] no cenário pós-comercialização. Alguns casos de colite foram graves, necessitando de hospitalização, com alguns pacientes necessitando de intervenção cirúrgica. Corticosteróides sistêmicos foram necessários em muitos desses pacientes. O tempo desde o início do tratamento até o início dos sintomas nesses casos variou de algumas semanas a anos. Monitore os pacientes para colite imunomediada durante o tratamento com **Ocrevus**[®] e avalie imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas que possam indicar colite imunomediada, como diarreia nova ou persistente ou outros sinais e sintomas gastrointestinais.

Lesão Hepática

Lesão hepática clinicamente significativa, sem achados de hepatite viral, foi relatada no contexto pós-comercialização em pacientes tratados com terapias depletoras de células B anti-CD20 aprovadas para o tratamento de Esclerose Múltipla, incluindo **Ocrevus**[®]. Sinais de lesão hepática, incluindo enzimas hepáticas séricas acentuadamente elevadas com bilirrubina total elevada, ocorreram semanas a meses após a administração.

Pacientes tratados com **Ocrevus**[®] com níveis de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) superiores a 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina total sérica superior a 2 vezes o LSN apresentam risco potencial de lesão hepática grave induzida por medicamentos.

Realize exames de função hepática antes de iniciar o tratamento com **Ocrevus**[®] (vide “Posologia e Administração - Avaliações antes da Primeira Dose de **Ocrevus**[®]”) e monitore os sinais e sintomas de qualquer lesão hepática durante o tratamento. Medir os níveis séricos de aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina imediatamente em pacientes que relatam sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga recente ou agravada, anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal superior direito, urina escura ou icterícia. Se houver lesão hepática e uma etiologia alternativa não for identificada, suspenda o uso de **Ocrevus**[®].

Uso em populações especiais

Gravidez

Ocrevus[®] é um anticorpo monoclonal humanizado de uma imunoglobulina do subtipo G1. As imunoglobulinas são conhecidas por atravessarem a barreira placentária. Não há dados adequados sobre o risco no desenvolvimento associado ao uso de **Ocrevus**[®] por mulheres grávidas. No entanto, depleção transitória de células B periféricas e linfocitopenia foram relatadas em bebês nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. Os níveis de células B em bebês após a exposição materna ao **Ocrevus**[®] não foram estudados em ensaios clínicos. A duração potencial da depleção de células B em tais bebês e o impacto da depleção de células B na segurança e eficácia são desconhecidos (vide “Advertências e Precauções”).

Após a administração de ocrelizumabe a macacas prenhas em doses semelhantes a ou maiores do que as doses usadas clinicamente, observou-se aumento da mortalidade perinatal, depleção de populações de células B, toxicidade renal, da medula óssea e testicular nos filhotes, na ausência de toxicidade materna (vide “Características Farmacológicas” - Teratogenicidade). Na população geral dos EUA, o risco inicial estimado de defeitos congênitos significativos e aborto em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente. O risco inicial de defeitos congênitos significativos e aborto para a população indicada é desconhecido.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

Em um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto, MN42989 (SOPRANINO), 13 mulheres lactantes receberam ocrelizumabe

em uma mediana de 2,0 meses pós-parto (variação de 0,5 a 5,0 meses). Foram detectadas concentrações baixas de ocrelizumabe ao longo de 60 dias após a primeira dose pós-parto recebida pela mãe (mediana da dose infantil relativa de 0,27% [variação de 0,0 a 1,8%]), indicando transferência mínima de ocrelizumabe para o leite materno. Após 30 dias da primeira dose pós-parto recebida pela mãe, o ocrelizumabe era indetectável em todas as amostras de soro disponíveis de lactentes amamentados (n=9), e os níveis de células B dos lactentes estavam dentro da faixa normal em todas as amostras de sangue disponíveis (n=10). Não foram observados efeitos do ocrelizumabe na saúde, crescimento e desenvolvimento dos lactentes amamentados durante um período de acompanhamento de 44,6 semanas (variação de 8,6 a 62,7 semanas).

Embora não existam dados clínicos disponíveis sobre lactentes potencialmente expostos ao ocrelizumabe via leite materno que receberam vacinas vivas ou vivas-atenuadas, não são esperados riscos devido aos níveis normais de células B e aos níveis séricos indetectáveis de ocrelizumabe observados nesses lactentes.

Em um estudo clínico prospectivo separado, observou-se concentrações baixas de ocrelizumabe no leite materno (mediana da dose infantil relativa de 0,1% [variação de 0,07 a 0,7%]) ao longo de 90 dias após a primeira dose pós-parto recebida pela mãe em 29 mulheres lactantes que receberam ocrelizumabe em uma mediana de 4,3 meses pós-parto (variação de 0,1 a 36 meses). O acompanhamento de 21 lactentes amamentados por pelo menos 2 semanas mostrou crescimento e desenvolvimento normais até 1 ano de idade.

O ocrelizumabe pode ser utilizado durante a amamentação, começando alguns dias após o **nascimento**.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um contraceptivo enquanto estiverem recebendo **Ocrevus®** e por 4 meses após a última infusão de **Ocrevus®** (vide “Características Farmacológicas”).

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de **Ocrevus®** em pacientes pediátricos com idade entre 12 e 18 anos foram avaliadas em um único estudo clínico randomizado, incluindo número limitado de pacientes. A maioria dos pacientes incluídos (154/187 pacientes (82,4%)) tinha idade ≥ 14 anos, sendo limitada a evidência clínica direta em pacientes de 12 a 13 anos. O uso em pacientes de 12 a 13 anos baseia-se, em parte, na extrapolação de dados obtidos em pacientes mais velhos, bem como na similaridade de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos com adultos. Há dados limitados disponíveis em pacientes de 10 a 11 anos de idade e em pacientes com peso corporal inferior a 40 kg. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Devido às limitações do conjunto de dados clínicos disponíveis, permanecem incertezas quanto à magnitude do efeito clínico e ao perfil de segurança em populações pediátricas mais jovens.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de **Ocrevus®** não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus®** foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus®** foi observada nesses pacientes.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Ocrevus® não possui nenhuma influência, ou possui influência insignificante, na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que ocrelizumabe possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

Presume-se que o uso concomitante de **Ocrevus**[®] e outras terapias imunomoduladoras ou imunossupressoras, incluindo doses imunossupressoras de corticosteroides, aumente o risco de imunossupressão. Considerar o risco de efeitos cumulativos no sistema imunológico ao administrar concomitantemente terapias imunossupressoras com **Ocrevus**[®]. Ao trocar de medicamentos com efeitos imunológicos prolongados, como daclizumabe, fingolimode, natalizumabe, teriflunomida ou mitoxantrona, considerar a duração e o modo de ação desses medicamentos por causa dos efeitos imunossupressores cumulativos ao iniciar **Ocrevus**[®] (vide “Advertências e Precauções”).

Vacinações

Um estudo aberto, randomizado de Fase 3b, avaliou o uso concomitante de **Ocrevus**[®] e várias vacinas inativadas, em adultos entre 18 e 55 anos de idade com formas recorrentes de esclerose múltipla (68 indivíduos em tratamento com **Ocrevus**[®] no momento da vacinação e 34 indivíduos não submetidos a tratamento com **Ocrevus**[®] no momento da vacinação). A exposição concomitante a **Ocrevus**[®] atenuou as respostas de anticorpos contra a vacina contendo toxóide tetânico, polissacarídeo pneumocócico, vacinas conjugadas pneumocócicas e vacinas contra influenza sazonais inativadas. O impacto da atenuação observada na eficácia da vacina nesta população de pacientes é desconhecido. A segurança e a eficácia das vacinas vivas ou atenuadas administradas concomitantemente com **Ocrevus**[®] não foram avaliadas (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ocrevus[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2-8°C). Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Ocrevus[®] é uma solução sem conservantes, estéril, clara ou ligeiramente opalescente, e incolor a marrom pálida fornecida em uma caixa contendo uma ampola de dose única de 300 mg/10 mL (30 mg/mL). Antes do início da infusão intravenosa, o conteúdo da bolsa de infusão deve estar em temperatura ambiente.

Utilizar a solução de infusão preparada imediatamente. Se não for usada imediatamente, armazenar até 24 horas no refrigerador entre 2°C–8°C e 8 horas em temperatura ambiente até 25°C, incluindo o tempo de infusão.

Caso a infusão intravenosa não possa ser concluída no mesmo dia, descartar a solução restante.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Ocrevus[®] é uma solução para infusão intravenosa sem conservantes, estéril, clara ou ligeiramente opalescente, e incolor a marrom pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparo

Ocrevus[®] deve ser preparado por profissional de saúde usando técnica asséptica. Utilize agulha e seringa estéreis para a preparação da solução diluída para infusão. Não é recomendável o uso de dispositivos de transferência de sistema fechado (Closed System Transfer Devices - CSTD) para a preparação de **Ocrevus**[®], uma vez que não há evidências sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

O produto não contém conservantes e se destina a uso único.

Inspecionar visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração. Não usar a solução se houver descoloração ou se a solução contiver discreta quantidade de material particulado estranho. Não agitar.

Retirar a dose pretendida e diluir em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%, de acordo com a dose (vide Tabela 4).

Dose de Ocrevus®	Volume de Ocrevus®	Volume de cloreto de sódio 0,9%	Concentração final do medicamento
300 mg	10 mL	250 mL	1,2 mg/mL
600 mg	20 mL	500 mL	1,2 mg/mL

Não usar outros diluentes para diluir **Ocrevus®** uma vez que seu uso não foi testado. O produto não contém conservantes e destina-se somente a uso único.

Descarte qualquer porção não utilizada que sobrar no frasco.

Administração

A solução para infusão diluída precisa ser administrada usando um equipo de infusão com filtro de linha de 0,2 ou 0,22 micron.

Antes de iniciar a infusão IV, o conteúdo da bolsa de infusão precisar estar em temperatura ambiente para evitar uma reação de infusão decorrente de aplicação de solução com temperatura baixa.

Avaliações antes da Primeira Dose de Ocrevus®

Teste do Vírus da Hepatite B

Antes de iniciar **Ocrevus®**, realizar o teste do vírus da Hepatite B (HBV). **Ocrevus®** é contraindicado para pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos para os testes de HBsAg e anti-HBV. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície (HBsAg) e positivos para o anticorpo antinuclear do HB (HBcAb+) ou que sejam portadores de HBV (HBsAg+), consultar especialistas em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento (vide “Advertências e Precauções”).

Antes de iniciar **Ocrevus®**, realizar dosagem quantitativa sérica de imunoglobulinas (vide Advertências e Precauções). Para pacientes com imunoglobulina sérica baixa, consulte um especialista em imunologia antes de iniciar o tratamento com **Ocrevus®**.

Vacinações

Como a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção das células B, administrar todas as imunizações necessárias de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início de **Ocrevus®** para vacinas vivas ou vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início do **Ocrevus®** para vacinas inativadas (vide “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

Testes de Função Hepática

Antes de iniciar o tratamento com **Ocrevus®**, teste os níveis séricos de aminotransferases (alanina aminotransferase [ALT] e aspartato aminotransferase [AST]), fosfatase alcalina e bilirrubina (vide “Advertências e Precauções – Lesão hepática”).

Preparo antes de cada Infusão

Avaliação de infecção

Antes de cada infusão de **Ocrevus®**, determinar se há uma infecção ativa. Em caso de infecção ativa, postergar a infusão de **Ocrevus®** até que a infecção seja resolvida (vide “Advertências e Precauções”).

Pré-medicação recomendada

Pré-medicação com metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente) e um anti-histamínico (por exemplo, difenidramina) antes de cada infusão com **Ocrevus®**, conforme descrito na Tabela 5, para reduzir a frequência e a gravidade das reações à infusão (vide “Reações Adversas”).

A adição de um antipirético (ex. paracetamol) também pode ser considerada.

Tabela 5: Pré-medicação Antes do Tratamento com Ocrevus®

Pré-medicação	Tempo	Dose
Metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente), administrado por via intravenosa	Aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão com Ocrevus®	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com peso corpóreo $\geq$ 40 kg: administrar 100 mg• Verificar a bula da metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente) para informações completas sobre a dosagem.
Anti-histamínico (por exemplo, difenidramina)	Aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão com Ocrevus®	<ul style="list-style-type: none">• Verificar a bula do anti-histamínico para informações completas sobre a dosagem

Dosagem recomendada e administração da dose

Administrar **Ocrevus®** sob rigorosa supervisão de um profissional de saúde experiente com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações severas como reações sérias à infusão.

Observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão (vide “Advertências e Precauções”).

Dose inicial:

Em adultos, a dose inicial é uma infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg, conforme descrito na Tabela 6.

Em pacientes pediátricos (com idade igual ou superior a 12 anos com peso igual ou superior a 40 kg), a dose inicial é de 300 mg por infusão intravenosa, de acordo com o peso corporal do paciente, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa da mesma dose, conforme descrito na Tabela 7.

Doses subsequentes

Em adultos, administrar as doses subsequentes como uma infusão intravenosa única de 600 mg a cada 6 meses, conforme descrito na Tabela 6.

Se os pacientes não apresentaram uma reação relacionada à infusão séria com qualquer infusão anterior de **Ocrevus®**, uma infusão mais curta (2 horas) pode ser administrada para as doses subsequentes (vide Tabela 6, opção 2) [vide itens “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”].

Nos pacientes pediátricos (com idade igual ou superior a 12 anos e peso igual ou superior a 40 kg), administrar as doses subsequentes como uma infusão intravenosa única de 600 mg, a cada 6 meses, conforme descrito na Tabela 7.

Tabela 6: Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para Pacientes Adultos com EMR e EMPP

		Quantidade e Volume ¹	Velocidade e Duração da Infusão ³
Dose Inicial (duas infusões)	Infusão 1	300mg em 250mL	<ul style="list-style-type: none">• Iniciar a 30 mL por hora• Aumentar 30 mL por hora a cada 30 minutos• Máximo: 180 mL por hora• Duração: 2,5 horas ou mais
	Infusão 2 (2 semanas depois)	300mg em 250mL	

Doses Subsequentes (uma infusão a cada 6 meses ²)	<u>Opção 01</u> Infusão de aproximadamente e 3,5 horas de duração ³	600mg em 500mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a 40 mL por hora • Aumentar 40 mL por hora a cada 30 minutos • Máximo: 200 mL por hora • Duração: 3,5 horas ou mais
	OU		
	<u>Opção 02</u> Infusão de aproximadamente e 2 horas de duração ³	600mg em 500mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a 100 mL por hora pelos primeiros 15 minutos • Aumentar para 200 mL por hora pelos próximos 15 minutos • Aumentar para 250 mL por hora pelos próximos 30 minutos • Aumentar para 300 mL por hora pelos 60 minutos restantes • Duração: 2 horas ou mais

¹ As soluções de **Ocrevus**[®] para infusão intravenosa são preparadas por diluição do medicamento em uma bolsa de infusão contendo Injeção de Cloreto de Sódio 0,9%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

² Administrar a primeira Dose Subsequente 6 meses após a Infusão 1 da Dose Inicial.

³ O tempo de infusão pode ser mais longo se a infusão for interrompida ou retardada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Tabela 7: Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para Pacientes Pediátricos

	Infusão	Quantidade e Volume ¹	Velocidade e Duração da Infusão ²
Peso corporal ≥40 kg			
Dose Inicial (duas infusões)	Infusão 1	300 mg em 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a 30 mL por hora • Aumentar 30 mL por hora a cada 30 minutos • Máximo: 180 mL por hora • Duração: 2,5 horas ou mais
	Infusão 2 (2 semanas depois)	300 mg em 250 mL	
Doses subsequentes (uma infusão a cada 6 meses)	Uma infusão única, a cada 6 meses	600 mg em 500 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar a 40 mL por hora • Aumentar 40 mL por hora a cada 30 minutos • Máximo: 200 mL por hora • Duração: 3,5 horas ou mais

¹ Soluções de **Ocrevus**[®] para infusão intravenosa são preparadas diluindo o medicamento em uma bolsa de infusão contendo 0,9% de cloreto de sódio para injeção (vide “Posologia e Modo de Usar”).

² O tempo de infusão pode demorar mais se a infusão for interrompida ou desacelerada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Doses postergadas ou omitidas

Se uma infusão planejada de **Ocrevus**[®] for omitida, administrar **Ocrevus**[®] assim que possível; não aguardar até a próxima dose programada. Redefinir o cronograma de dosagem para administrar a próxima dose sequencial 6 meses depois que a dose omitida for administrada.

As doses de **Ocrevus**[®] devem ter um intervalo de pelo menos 5 meses (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Modificações da dose por causa de reações à infusão

As modificações da dose em resposta a reações à infusão dependem da gravidade.

Reações à infusão de risco à vida

Interromper imediatamente e descontinuar permanentemente **Ocrevus**[®] se houver sinais de uma reação à infusão de risco à vida ou incapacitante (vide “Advertências e Precauções”). Fornecer tratamento de suporte apropriado.

Reações à infusão severas

Interromper imediatamente a infusão e administrar tratamento de suporte apropriado, conforme necessário (vide “Advertências e Precauções”). Reiniciar a infusão somente depois que todos os sintomas tiverem sido resolvidos. Ao reiniciar, começar na metade da velocidade de infusão da ocasião do início da reação à infusão (vide “Posologia e Modo de Usar”). Se esta velocidade for tolerada, aumentar a velocidade conforme descrito na Tabela 6 e 7. Essa alteração na velocidade aumentará a duração total da infusão, mas não a dose total.

Reações à infusão leves a moderadas

Reduzir a velocidade de infusão para metade da velocidade do início da reação à infusão e manter a velocidade reduzida por pelo menos 30 minutos (vide “Advertências e Precauções”). Se esta velocidade for tolerada, aumentar a velocidade conforme descrito na Tabela 6 e 7. Esta alteração na velocidade aumentará a duração total da infusão, mas não a dose total.

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Ocrevus**[®] e bolsas de policloreto de vinila (PVC) ou poliolefina (PO) e conjuntos de administração intravenosa (IV).

Não use outros diluentes para diluição de **Ocrevus**[®] porque seu uso não foi testado.

Instruções especiais para administração

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **Ocrevus**[®] em crianças e adolescentes (< 10 anos) não foram estudadas.

Há dados limitados disponíveis em pacientes de 10 a 11 anos de idade e em pacientes pesando < 40 kg.

Pacientes idosos

Estudos clínicos de **Ocrevus**[®] não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus**[®] foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus**[®] foi observada nesses pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Adultos

A segurança do **Ocrevus**[®] foi avaliada em 1.311 pacientes em estudos clínicos de EM, o que inclui 825 pacientes em estudos clínicos com controle ativo (EMR) e 486 pacientes em estudo controlado com placebo (EMPP).

Formas recorrentes de EM

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (Estudo 1 e Estudo 2), 825 pacientes com EMR receberam **Ocrevus®** 600 mg por via intravenosa a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2) (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição geral nos períodos de tratamento controlado de 96 semanas foi de 1448 pacientes-anos.

As reações adversas mais comuns nos estudos de EMR (incidência $\geq 10\%$) foram infecções do trato respiratório superior e reações à infusão. A Tabela 8 resume as reações adversas que ocorreram nos estudos de EMR (Estudo 1 e Estudo 2).

Tabela 8: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMR com uma Incidência de pelo menos 5% para **Ocrevus®** e Maior do que REBIF

Reações Adversas	Estudos 1 e 2	
	Ocrevus® 600 mg IV A cada 24 Semanas¹ (n=825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 vezes por Semana (n=826) %
Infecções do trato respiratório superior	40	33
Reações à infusão	34	10
Depressão	8	7
Infecções do trato respiratório inferior	8	5
Dor nas costas	6	5
Infecções associadas ao vírus da herpes	6	4
Dor nas extremidades	5	4

¹ A primeira dose foi administrada como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2.

Reações adversas em pacientes que receberam uma infusão de 2 horas

No estudo clínico 04, designado para caracterizar o perfil de segurança de uma infusão mais curta (2 horas) de **Ocrevus®** em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente, a incidência, intensidade e tipos de sintomas de reações relacionadas à infusão foram consistentes com aqueles observados quando a infusão foi administrada por 3,5 horas.

No estudo clínico 04 desenhado para caracterizar o perfil de segurança de infusões mais curtas de **Ocrevus®** (2 horas) em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente, a incidência, intensidade e tipo de sintomas de reações relacionadas à infusão foram consistentes com aqueles observados quando a infusão foi administrada por 3,5 horas. O número global de intervenções necessárias foi baixo em ambos os grupos de infusão, no entanto, foram necessárias mais intervenções para gerir reações relacionadas à infusão (diminuição da velocidade ou interrupções temporárias) no grupo de infusão mais curta (2 horas), em comparação com o grupo de infusão de 3,5 horas (8,7 % vs 4,8%, respetivamente).

EM primária progressiva

Em um estudo clínico controlado por placebo (Estudo 3), 486 pacientes com EMPP, no total, receberam um ciclo de **Ocrevus®** (600 mg de **Ocrevus®** administrado como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas) administrado por via intravenosa a cada 24 semanas e 239 pacientes receberam placebo por via intravenosa (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição total no período de tratamento controlado foi de 1416 pacientes-anos, com uma duração mediana de tratamento de 3 anos.

As reações adversas mais comuns no estudo de EMPP (incidência $\geq 10\%$) foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, infecções cutâneas, e infecções do trato respiratório inferior. A Tabela 9 resume as reações adversas que ocorreram no estudo de EMPP (Estudo 3).

Tabela 9: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMPP com uma Incidência de pelo menos 5% para **Ocrevus®** e Maior do que Placebo

Reações Adversas	Estudo 3	
	Ocrevus® 600 mg IV A cada 24 semanas ¹ (n=486) %	Placebo (n=239) %
Infecções do trato respiratório superior	49	43
Reações à infusão	40	26
Infecções cutâneas	14	11
Infecções do trato respiratório inferior	10	9
Tosse	7	3
Diarreia	6	5
Edema periférico	6	5
Infecções associadas ao vírus do herpes	5	4

¹ Uma dose de **Ocrevus®** (600 mg administrada como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas).

Anormalidades Laboratoriais

Redução das imunoglobulinas

Ocrevus® diminuiu o total de imunoglobulinas, com o maior declínio observado nos níveis de IgM. Entretanto, a redução dos níveis de IgG foi associada a um aumento na taxa de infecções sérias.

Nos estudos controlados por medicamento ativo (EMR) (Estudo 1 e Estudo 2), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do limite inferior do normal (LIN) em pacientes tratados com **Ocrevus®** foi de 0,5%, 1,5% e 0,1%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com **Ocrevus®** que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 96 semanas foi de 1,5%, 2,4% e 16,5%, respectivamente.

No estudo controlado por placebo (EMPP) (Estudo 3), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em pacientes tratados com **Ocrevus®** foi de 0,0%, 0,2% e 0,2%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com **Ocrevus®** que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 120 semanas foi de 1,1%, 0,5% e 15,5%, respectivamente.

Os dados agrupados de estudos clínicos de **Ocrevus®** (EMR e EMPP) e sua fase aberta *open-label* (até aproximadamente 7 anos de exposição ao **Ocrevus®**) demonstraram uma associação entre níveis reduzidos de IgG e taxas aumentadas de infecções sérias. O tipo, gravidade, latência, duração e desfecho das infecções sérias (ISs) observadas durante episódios de imunoglobulinas abaixo do LIN foram consistentes com as infecções sérias gerais observadas em pacientes tratados com **Ocrevus®**.

Redução dos níveis de neutrófilos

No estudo clínico de EMPP (Estudo 3), ocorreu redução nas contagens de neutrófilos em 13% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** em comparação com 10% nos pacientes com placebo. A maioria das contagens de neutrófilos reduzidas foi observada somente uma vez para um determinado paciente tratado com **Ocrevus®** e estavam entre LIN – $1,5 \times 10^9/L$ e $1,0 \times 10^9/L$. De modo geral, 1% dos pacientes no grupo com **Ocrevus®** apresentou contagens de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^9/L$ e estas não estavam associadas a uma infecção.

Pacientes Pediátricos

Reações adversas em pacientes com entre 10 e 18 anos de idade com EM recorrente-remitente

A segurança do **Ocrevus®** em pacientes pediátricos foi avaliada em um estudo clínico randomizado e duplo-cego com 93 pacientes (vide “Resultados de Eficácia”). No estudo pediátrico controlado (Estudo 5), o perfil de segurança em pacientes pediátricos foi consistente com o observado em pacientes adultos.

Reações à infusão

As reações à infusão foram as reações adversas mais comuns em pacientes tratados com **Ocrevus®**, com uma incidência de 48,4%, em comparação com uma incidência de 23,9% nos pacientes tratados com fingolimode (infusão de placebo). A incidência de reações à infusão foi mais alta durante a Dose 1, Infusão 1 (31,2%), e diminuiu para 8,6% na Dose 1, Infusão 2

(no Dia 15). Na Dose 2, 16,3% dos pacientes tiveram uma reação à infusão. A incidência e a intensidade das reações à infusão diminuíram com as infusões subsequentes. A maioria das reações à infusão foi de intensidade leve a moderada. Uma reação à infusão foi relatada na Dose 1 como grave, com uma intensidade de Grau 3.

Infecções

Infecções foram observadas em 73,1% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] (1,5 infecções por paciente-ano) e em 58,7% dos pacientes tratados com fingolimode (1,2 infecções por paciente-ano). O **Ocrevus**[®] não foi associado a um risco aumentado de infecções sérias em pacientes pediátricos.

Anormalidades Laboratoriais

Redução das imunoglobulinas

O **Ocrevus**[®] diminuiu o total de imunoglobulinas durante o período controlado do estudo, com o maior declínio observado nos níveis de IgM. Semelhante ao padrão observado na população adulta, a redução na IgM ocorreu mais cedo e em uma proporção maior de pacientes em comparação com a IgG e a IgA.

Redução dos níveis de neutrófilos

Nenhuma redução na contagem de neutrófilos foi observada em pacientes pediátricos tratados com **Ocrevus**[®], em comparação com 3,3% dos pacientes tratados com fingolimode.

Imunogenicidade

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos métodos de teste usados. Além disso, a incidência observada de um resultado positivo em um método de teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, interferência medicamentosa, medicação concomitante e doença subjacente. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos ao **Ocrevus**[®] com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Os pacientes nos estudos de EM (Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3) foram testados em diversos momentos (na visita basal e a cada 6 meses após o tratamento, pela duração o estudo) para anticorpos anti-medamento (ADAs). Dos 1311 pacientes tratados com **Ocrevus**[®], 12 (~1%) foram positivos para ADAs, dos quais 2 pacientes foram positivos para anticorpos neutralizantes.

No Estudo 5, dois dos 90 pacientes pediátricos (2,2%) tiveram ADAs emergentes do tratamento.

Esses dados não são adequados para avaliar o impacto de ADAs na segurança e eficácia de **Ocrevus**[®].

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas abaixo foram identificadas durante o período pós-comercialização de **Ocrevus**[®]. Como se tratam de reações reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios gastrointestinais: colite imunomediada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios hepatobiliares: Lesão hepática (vide “Advertências e Precauções – Lesão hepática”).

Infecções e Infestações: Infecções graves causadas pelo vírus do herpes, leucoencefalopatia multifocal progressiva (vide “Advertências e Precauções”) e babesiose

Pele: Pioderma gangrenoso.

As seguintes reações adversas graves são discutidas em outras seções da bula:

- Reações à Infusão (vide “Advertências e Precauções”);
- Infecções (vide “Advertências e Precauções”);
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (vide “Advertências e Precauções”);
- Redução de imunoglobulinas (vide Advertências e Precauções”);
- Malignidades (vide Advertências e Precauções”);
- Colite imunomediada (vide “Advertências e Precauções”);
- Lesão hepática (vide “Advertências e Precauções”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência em estudos clínicos é limitada com doses mais altas do que a dose intravenosa aprovada de **Ocrevus®**. A maior dose testada até hoje em pacientes com EM é de 2000 mg, administrada na forma de duas infusões IV de 1000 mg separadas por 2 semanas (estudo Fase II de pesquisa de dose em EMRR). As reações adversas à droga foram compatíveis com o perfil de segurança para **Ocrevus®** nos estudos clínicos de referência.

Não existe nenhum antídoto específico para o caso de superdose; interrompa imediatamente a infusão e observe o paciente verificando se há o aparecimento de reações relacionadas à infusão (vide item “Advertências e Precauções -Reações à Infusão”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro:1.0100.0666

Produzido por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha ou F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289



www.roche.com.br

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



V.021_Prof_IV

Ocrevus[®] SC

(ocrelizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável
920 mg/23 mL

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 920 mg em 23 mL (40 mg/mL).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de dose única com 23 mL contém:

Princípio ativo: ocrelizumabe..... 920 mg (40 mg/mL).

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, trealose di-hidratada, ácido acético, levometionina, polissorbat 20, acetato de sódio tri-hidratado, água para injetáveis.

* **Ocrevus® SC** contém a substância ativa ocrelizumabe, a qual proporciona o efeito terapêutico do medicamento, e a hialuronidase humana recombinante, uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e absorção das substâncias co-formuladas quando administradas por via subcutânea.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **Ocrevus® SC** (ocrelizumabe).

1. INDICAÇÕES

Ocrevus® SC é indicado para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR) e de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Formulação subcutânea

A não-inferioridade de exposição de ocrelizumabe após administração de 920 mg de **Ocrevus® SC** comparado a 600 mg de **Ocrevus®** intravenoso foi demonstrada baseada no desfecho primário de PK, ASC até a semana 12 pós injeção (ASC_{s1-12}) (vide “Características Farmacológicas”). É esperado que a não inferioridade observada resulte em perfil de benefício-risco comparável.

Formas Recorrentes da Esclerose Múltipla (EMR)

A eficácia de **Ocrevus® SC** foi estabelecida para o tratamento de pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR). O uso de **Ocrevus® SC** intravenoso para esta indicação é suportado por evidências de dois estudos adequados e controlados por comparador ativo com desenhos idênticos, conduzidos com **Ocrevus®** intravenoso (descritos abaixo) e dados adicionais de farmacocinética e segurança que demonstraram perfis de farmacocinética e segurança comparáveis entre **Ocrevus® SC** e **Ocrevus®** intravenoso no estudo OCARINA II (vide “Farmacologia Clínica” e “Reações Adversas”).

Formulação intravenosa

A eficácia de **Ocrevus®** foi demonstrada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, duplo-mascarados, controlados por comparador ativo de desenho idêntico, em pacientes com EMR tratados por 96 semanas (Estudo 1 e Estudo 2). A dose de **Ocrevus®** foi de 600 mg a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado com duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas, e as doses subsequentes foram administradas como uma infusão intravenosa única de 600 mg) e as injeções subcutâneas de placebo foram administradas 3 vezes por semana. A dose de REBIF, o comparador ativo, era de 44 mcg administrado como injeções subcutâneas 3 vezes por semana e as infusões intravenosas de placebo foram administradas a cada 24 semanas. Ambos os estudos incluíam pacientes que tinham apresentado pelo menos uma recidiva no ano anterior, ou duas recidivas em dois anos anteriores, e apresentavam uma pontuação na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) de 0 a 5,5. Pacientes com formas primárias progressivas da esclerose múltipla (EM) foram excluídos. Avaliações neurológicas foram realizadas a cada 12 semanas e no momento de uma suspeita

de recidiva. RMNs (Ressonância Magnética Nuclear) do cérebro foram realizadas na linha de base e nas semanas 24, 48 e 96.

O resultado primário tanto do Estudo 1 quanto do Estudo 2 foi a taxa de recidiva anual (TRA). Medidas de resultados adicionais incluíam a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada, o número médio de lesões realçadas por gadolínio (Gd) em RMN T1 nas semanas 24, 48 e 96, e lesões hiperintensas novas ou em aumento em RMN T2. A progressão de incapacidade foi definida como um aumento de 1 ponto ou mais desde a pontuação de EDSS basal atribuível à EM quando a pontuação de EDSS basal era de 5,5 ou menos, ou 0,5 pontos ou mais quando a pontuação de EDSS basal estava acima de 5,5. A progressão de incapacidade foi considerada confirmada quando o aumento na EDSS foi confirmado em uma visita regularmente programada 12 semanas após a documentação inicial de piora neurológica. A população primária para análise de progressão de incapacidade confirmada foi a população agrupada dos Estudos 1 e 2.

No Estudo 1, 410 pacientes foram randomizados para **Ocrevus**[®] e 411 para REBIF. 11% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 17% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico da EM até a randomização foi de 3,8 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média de EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na visita basal, 40% dos pacientes apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,8).

No Estudo 2, 417 pacientes foram randomizados para **Ocrevus**[®] e 418 para REBIF; 14% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 23% dos pacientes tratados com REBIF não concluíram o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas. Os dados demográficos e as características da doença na visita basal foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 37 anos; 66% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico de EM até a randomização foi de 4,1 anos, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e a pontuação média na EDSS foi de 2,8; 74% dos pacientes não tinham sido tratados com uma terapia não-esteróide para EM nos 2 anos anteriores ao estudo. Na linha de base, 40% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentavam uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 (média 1,9).

Tabela 1: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em Pacientes com EMR do Estudo 1 e do Estudo 2

Desfechos	Estudo 1		Estudo 2	
	Ocrevus® 600 mg a cada 24 semanas N=410	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=411	Ocrevus® 600 mg a cada 24 semanas N=417	REBIF 44 mcg três vezes por semana N=418
Desfechos Clínicos				
Taxa de Recidiva Anual (Desfecho Primário)	0,156	0,292	0,155	0,290
Redução Relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporção livre de Recidiva	83%	71%	82%	72%
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	9,8% Ocrevus® vs 15,2% REBIF			
Redução do Risco (Análise Agrupada ²)	40%; p=0,0006			
Desfechos de RMN				
Número médio de lesões realçadas por Gd em T1 por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Redução Relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número médio de lesões hiperintensas novas e/ou em aumento em T2 por RMN	0,323	1,413	0,325	1,904

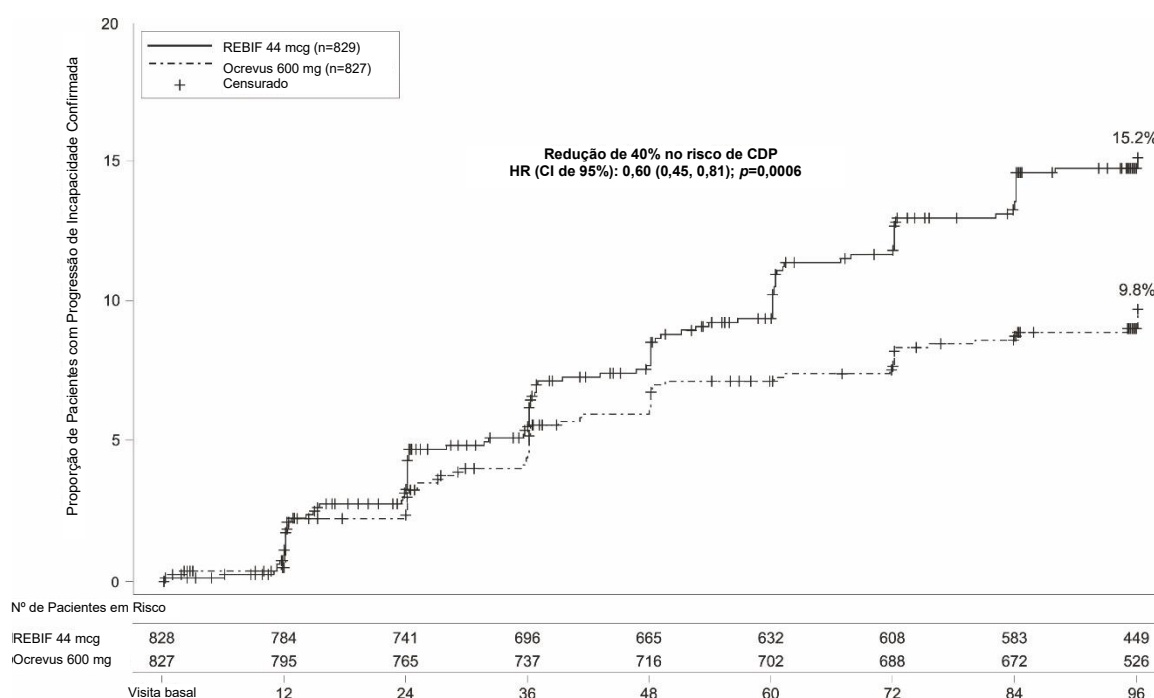
Redução Relativa	77% (p<0,0001)	83% (p<0,0001)
------------------	----------------	----------------

No Estudo 1 e no Estudo 2, **Ocrevus**[®] reduziu significativamente a taxa de recidiva anual e a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início em comparação com REBIF. Os resultados do Estudo 1 e do Estudo 2 são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1.

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais da pontuação basal da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5. Estimativas de Kaplan-Meier na Semana 96.

² Dados agrupados prospectivamente a partir do Estudo 1 e do Estudo 2.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier* do Tempo até o Início da Progressão de Incapacidade Confirmada Mantida por pelo menos 12 Semanas com o Evento Inicial de Agravamento Neurológico tendo ocorrido durante o Período de Tratamento Duplo-cego nos Estudos Agrupados 1 e 2 em Pacientes com EMR (População ITT Agrupada)



*Análise agrupada pré-especificada dos Estudos 1 e 2

Em análises do subgrupo exploratório do Estudo 1 e do Estudo 2, o efeito de **Ocrevus**[®] na taxa de recidiva anual e na progressão de incapacidade foi semelhante em pacientes homens e mulheres.

Formulação subcutânea

OCARINA II

OCARINA II foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto, de braço paralelo conduzido para avaliar os efeitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, de segurança e imunogenicidade, radiológicos e clínicos do **Ocrevus**[®] SC comparado com **Ocrevus**[®] intravenoso em pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR) ou esclerose múltipla primária progressiva (EMPP). OCARINA II foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade do tratamento de **Ocrevus**[®] SC versus **Ocrevus**[®] intravenoso baseado no desfecho primário de farmacocinética (PK) de área sob a curva de tempo de concentração (ASC) até a semana 12 pós injeção/infusão (ASC_{s1-12}).

Um total de 236 pacientes com EMR ou EMPP (213 pacientes com EMR, 23 pacientes com EMPP), foram randomizados em uma proporção 1:1 para o braço de **Ocrevus**[®] SC ou para o braço de **Ocrevus**[®] intravenoso (IV). Durante o período controlado (Dia 0 a Semana 24), pacientes receberam injeção única de 920 mg de **Ocrevus**[®] SC no Dia 1 do Estudo, ou duas infusões de

300 mg de **Ocrevus**[®] intravenoso nos Dias 1 e 14. Após o período controlado, todos os pacientes tiveram a oportunidade de receber novas injeções de 920 mg de **Ocrevus**[®] SC nas semanas 24 e 48 (Doses 2 e 3, respectivamente). Foram excluídos os pacientes que receberam tratamento prévio com anticorpos anti-CD20 nos últimos 24 meses, incluindo ocrelizumabe.

Os pacientes possuíam idade entre 18 e 65 anos, com um EDSS entre 0 e 6,5 na triagem. Os dados demográficos eram similares e as características basais estavam bem balanceadas entre os dois grupos de tratamento. A idade média foi de 39,9 anos no braço SC e 40,0 anos no braço IV. 34,7% dos pacientes eram homens no braço SC e 40,7% dos pacientes eram homens no braço IV. A média/mediana da duração desde o diagnóstico de esclerose múltipla (EM) foi 5,70/3,10 anos no braço SC e 4,78/2,35 anos no braço IV.

A não-inferioridade de exposição de ocrelizumabe após administração de 920 mg de **Ocrevus**[®] SC comparado a 600 mg de **Ocrevus**[®] intravenoso foi demonstrada baseada no desfecho primário de PK, ASC até a semana 12 pós injeção (ASC_{s1-12}) (vide “Características Farmacológicas”).

OCARINA I

OCARINA I foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço paralelo conduzido para avaliar farmacocinética, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de **Ocrevus**[®] SC comparado com **Ocrevus**[®] intravenoso em pacientes com EMR e EMPP. Um objetivo principal do estudo foi determinar a biodisponibilidade de **Ocrevus**[®] SC para selecionar a dose SC para o subsequente estudo de fase 3, OCARINA II. Isto foi feito por comparação do perfil farmacocinético entre **Ocrevus**[®] SC e **Ocrevus**[®] intravenoso, baseado na área sob a curva de tempo de concentração (ASC). O estudo fornece dados de suporte para segurança, tolerabilidade e imunogenicidade com doses SC repetidas (vide “Reações Adversas” e “Imunogenicidade”).

Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP):

A eficácia de **Ocrevus**[®] SC foi estabelecida para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP). O uso de **Ocrevus**[®] SC para esta indicação é suportado por evidências de um estudo adequado e controlado por placebo conduzido com **Ocrevus**[®] intravenoso (descrito abaixo) e dados adicionais de farmacocinética e segurança que demonstraram perfis de farmacocinética e segurança comparáveis entre **Ocrevus**[®] SC e **Ocrevus**[®] intravenoso no estudo OCARINA II (vide “Resultados de Eficácia”, “Características Farmacológicas” e “Reações Adversas”).

Formulação intravenosa

O Estudo 3 foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com EMPP. Os pacientes foram randomizados a 2:1 para receber **Ocrevus**[®] 600 mg ou placebo como duas infusões intravenosas de 300 mg com um intervalo de 2 semanas a cada 24 semanas por pelo menos 120 semanas. Os critérios de seleção exigiam uma EDSS basal de 3 a 6,5 e uma pontuação de 2 ou mais para o sistema funcional piramidal da EDSS em razão de achados na extremidade inferior. Avaliações neurológicas foram conduzidas a cada 12 semanas. Uma RMN foi realizada na visita basal e nas Semanas 24, 48 e 120.

No Estudo 3, o resultado primário foi o tempo até o início da progressão de incapacidade atribuível à EM confirmada como presente na próxima avaliação neurológica pelo menos 12 semanas depois. A progressão de incapacidade ocorria quando a pontuação da EDSS aumentava 1 ponto ou mais a partir da EDSS basal se a EDSS basal fosse de 5,5 pontos ou menos, ou por 0,5 pontos ou mais se a EDSS basal fosse maior que 5,5 pontos. No Estudo 3, também foi considerado que a progressão de incapacidade confirmada tinha ocorrido se os pacientes que apresentassem progressão de incapacidade descontinuassem a participação no estudo antes da próxima avaliação. Medidas de resultado adicionais incluíam caminhada cronometrada por uma distância de 25 pés, e alteração percentual no volume da lesão hiperintensa em T2.

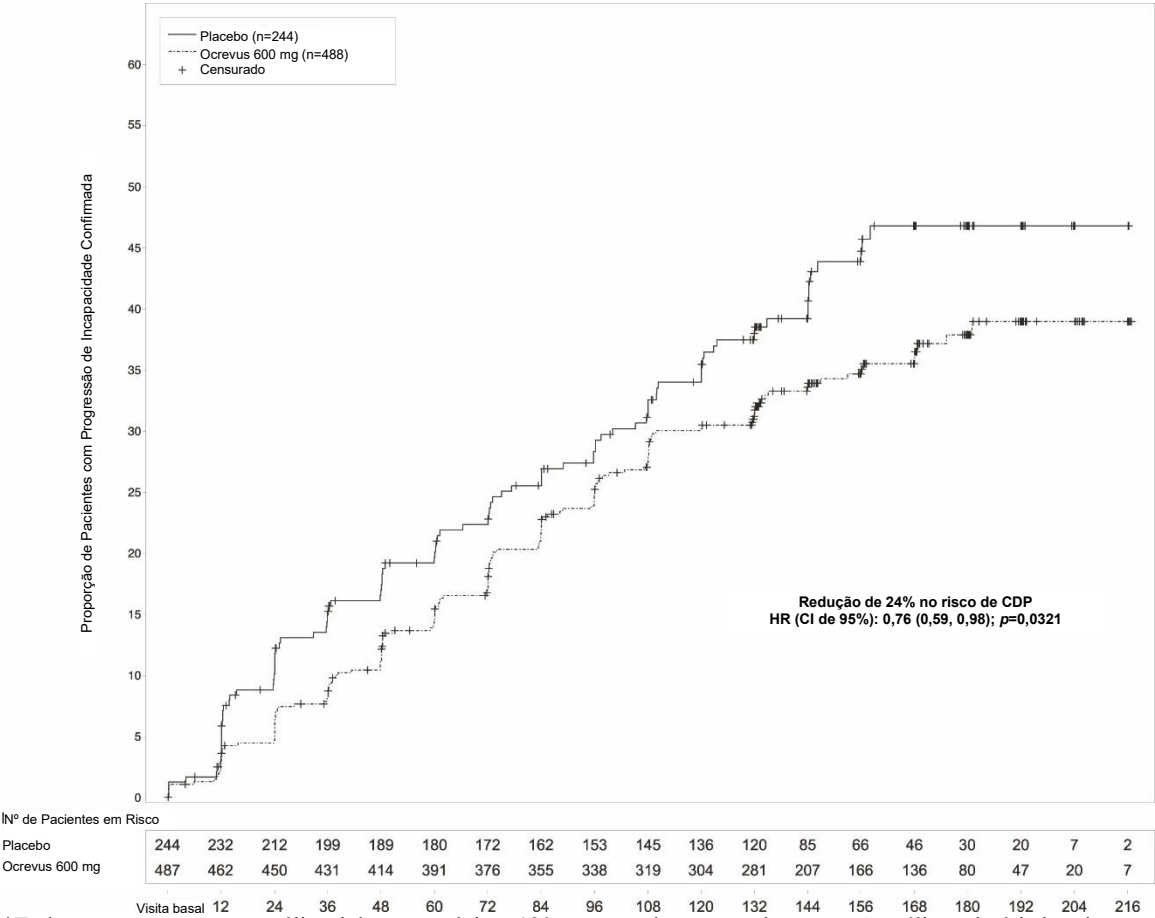
O Estudo 3 randomizou 488 pacientes para **Ocrevus**[®] e 244 para placebo; 21% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 34% dos pacientes tratados com placebo não concluíram o estudo. Os dados demográficos e as características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento. Na linha de base, a idade média dos pacientes era de 45; 49% eram mulheres. O tempo médio desde o aparecimento do sintoma foi de 6,7 anos, a pontuação média na EDSS foi de 4,7, e 26% apresentaram uma ou mais lesões realçadas por Gd em T1 na visita basal; 88% dos pacientes não tinham sido tratados anteriormente com um tratamento não-esteróide para EM. O tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi significativamente mais longo para pacientes tratados com **Ocrevus**[®] do que para pacientes tratados com placebo (vide Figura 2). Os resultados do Estudo 3 são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2.

Tabela 2: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em pacientes com EMPP no Estudo 3

Desfechos	Estudo 3	
	Ocrevus® 600 mg (duas infusões de 300 mg com um intervalo de duas semanas a cada 24 semanas) N=488	Placebo N=244
Resultados Clínicos		
Proporção de Pacientes com Progressão de Incapacidade Confirmada em 12 Semanas ¹	32,9%	39,3%
Redução de risco	24%; p=0,0321	
Desfechos de RMN		
Alteração média no volume das lesões T2, desde a visita basal até a Semana 120 (cm3)	-0,39	0,79
	p<0,0001	

¹ Definida como um aumento de 1,0 ponto ou mais a partir da pontuação de EDSS basal para pacientes com pontuação basal de 5,5 ou menos, ou um aumento de 0,5 ou mais quando a pontuação basal é maior que 5,5.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier do tempo até o início da progressão de incapacidade confirmada mantida por pelo menos 12 semanas com o evento inicial de agravamento neurológico tendo ocorrido durante o período de tratamento duplo-cego no Estudo 3*



*Todos os pacientes nesta análise tinham no mínimo 120 semanas de acompanhamento. A análise primária baseia-se em todos os eventos de progressão de incapacidade acumulados, incluindo 21 sem EDSS confirmatória em 12 semanas.

Na população geral do Estudo 3, a proporção de pacientes com agravamento de 20 por cento na caminhada cronometrada de 25 pés confirmada em 12 semanas foi de 49% nos pacientes tratados com **Ocrevus®** em comparação com 59% nos pacientes

tratados com placebo (redução de risco de 25%).

Nas análises do subgrupo exploratório do Estudo 3, a proporção de pacientes do sexo feminino com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi semelhante nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e nos pacientes tratados com placebo (aproximadamente 36% em cada grupo). Em pacientes do sexo masculino, a proporção de pacientes com progressão de incapacidade confirmada em 12 semanas após o início foi de aproximadamente 30% nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 43% nos pacientes tratados com placebo. Os desfechos clínicos e de RMN que geralmente favoreciam **Ocrevus**[®] numericamente na população geral, e que mostravam tendências semelhantes tanto em pacientes do sexo masculino quanto feminino, incluíam taxa de recidiva anual, alteração no volume da lesão em T2, e número de lesões novas ou em aumento em T2.

Imunogenicidade

Formulação subcutânea

Nos estudos OCARINA I e OCARINA II, nenhum paciente apresentou anticorpos antifármaco (ADAs) emergentes do tratamento contra o ocrelizumabe. Os pacientes no OCARINA II foram testados para ADAs no início do estudo e a cada 6 meses após o tratamento, durante toda a duração do estudo. Portanto, ADAs transitórios podem não ser detectados entre os pontos de tempo avaliados.

A incidência de anticorpos anti-rHuPH20 (hialuronidase) emergentes do tratamento em pacientes tratados com **Ocrevus**[®] SC no OCARINA I foi de 2,3% (3/132). Nenhum paciente do OCARINA II apresentou anticorpos anti-rHuPH20 emergentes do tratamento.

Referências bibliográficas

Estudos 1 e 2: (WA21092 e WA21093): Hauser S.L., et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:221-234.

Estudo 3: (WA21093): Montalban X. et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017; 376:209-220.

Estudo 5: Update Clinical Study Report – WA25056. A Phase III, multicenter, randomized, parallel-group, double blinded, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of ocrelizumab in adults with primary progressive multiple sclerosis. Research Report Number. 1103369 – November 2020. (CDS v9.0)

Estudos para formulação subcutânea (OCARINA II e OCARINA I):

Ocrevus CTD. Module 2, section 2.5, Clinical Overview (EU). August 2023. (CDS v11.0)

Ocrevus CTD. Module 2, section 2.5, Clinical Overview (US). August 2023. (CDS v11.0)

Primary Clinical Study Report – Study CN42097 (OCARINA II) – A Phase III NON INFERIORITY, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL GROUP, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, SAFETY AND RADIOLOGICAL AND CLINICAL EFFECTS OF SUBCUTANEOUS OCRELIZUMAB VERSUS INTRAVENOUS OCRELIZUMAB IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS, version 3.0. August 2023. (CDS v.11.0)

Clinical Study Report – Study CN41144 (OCARINA I) - A PHASE Ib, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO INVESTIGATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF SUBCUTANEOUS OCRELIZUMAB ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS, version 6.0. June 2023. (CDS v.11.0)

Ocrevus CTD. Module 2.7.4, Summary of Clinical Safety. August 2023. (CDS v11.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismos de ação

O mecanismo preciso pelo qual ocrelizumabe exerce seus efeitos terapêuticos na esclerose múltipla é desconhecido, mas supõe-se que envolva a ligação ao CD20, um antígeno da superfície celular presente em linfócitos pré-B e linfócitos B maduros. Após a ligação da superfície celular aos linfócitos B, ocrelizumabe causa citólise celular dependente de anticorpo e lise mediada por complemento.

O **Ocrevus**[®] SC contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima usada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias ativas coformuladas quando administrado por via subcutânea.

Propriedades farmacodinâmicas

Para contagens de células B, são usados ensaios de células B CD19+ pois a presença de **Ocrevus**[®] interfere no ensaio de CD20. O tratamento com **Ocrevus**[®] reduz as contagens de células B CD19+ no sangue 14 dias após a administração. Em estudos clínicos, as contagens de células B aumentaram acima do limite inferior do normal (LIN) ou acima das contagens basais entre as infusões de **Ocrevus**[®] pelo menos uma vez em 0,3% a 4,1% dos pacientes. Em um estudo clínico de 51 pacientes, o tempo mediano para as contagens de células B voltarem ao valor basal ou LIN foi de 72 semanas (intervalo de 27-175 semanas) após a última infusão de **Ocrevus**[®]. Em 2,5 anos após a última infusão, as contagens de células B aumentaram até o valor basal ou LIN em 90% dos pacientes.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração subcutânea (SC) de 920 mg de **Ocrevus**[®] SC, a exposição média estimada (ASC durante o intervalo de 24 semanas de dose) foi 3.730 mcg/mL por dia. A C_{max} média foi 132 mcg/mL e a t_{max} foi alcançada após aproximadamente 4 dias (intervalo de 2 – 13 dias). A biodisponibilidade estimada após administração SC foi 81%.

O desfecho primário de PK, ASC_{s1-12} , após administração SC de 920 mg de ocrelizumabe foi demonstrada como não-inferior ao **Ocrevus**[®] intravenoso em OCARINA II. A razão geométrica média para ASC_{s1-12} foi 1,29 (90% IC: 1,23 – 1,35).

A farmacocinética (PK) de **Ocrevus**[®] em estudos clínicos de EM se enquadra em um modelo bicompartimental com a depuração dependente do tempo.

Absorção

A biodisponibilidade estimada após a administração subcutânea de 920 mg de **Ocrevus**[®] SC foi de 81%. A C_{max} média foi de 132 µg/mL e o t_{max} foi alcançado após aproximadamente 4 dias (intervalo de 2 a 13 dias).

Distribuição

A estimativa de PK populacional 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, respectivamente.

Biotransformação

O metabolismo do **Ocrevus**[®] SC não foi estudado diretamente, pois os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo (isto é, decomposição 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, que diminuiu com uma meia-vida de 33 semanas. A meia-vida de eliminação terminal foi de 26 dias.

Farmacocinética em populações especiais

Pediatria

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Ocrevus**[®] em crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade).

Idosos

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética de **Ocrevus**[®] em pacientes com 65 anos ou mais.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus**[®] foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na

farmacocinética de **Ocrevus**[®] foi observada nesses pacientes.

Segurança pré-clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de **Ocrevus**[®] SC.

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial mutagênico de **Ocrevus**[®] SC. Como um anticorpo, não se espera que **Ocrevus**[®] SC interaja diretamente com o DNA.

Não foi observado nenhum efeito nos órgãos reprodutores em macacos machos que receberam ocrelizumabe por injeção intravenosa (três doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) durante 8 semanas. Também não foi observado efeito no ciclo estral em macacas que receberam ocrelizumabe durante três ciclos menstruais usando o mesmo regime de dosagem. As doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose humana recomendada de 600 mg, baseado em mg/kg.

Teratogenicidade

Ocrevus[®] SC contém ocrelizumabe e hialuronisade (vide “COMPOSIÇÃO”).

Ocrelizumabe:

Após a administração intravenosa de **Ocrevus**[®] a macacas durante a organogênese (doses iniciais de 15 ou 75 mg/kg nos dias de gestação 20, 21 e 22, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg), observou-se depleção de linfócitos B no tecido linfóide (baço e linfonodos) nos fetos em ambas as doses.

A administração intravenosa de **Ocrevus**[®] (três doses iniciais diárias de 15 ou 75 mg/kg, seguidas por doses semanais de 20 ou 100 mg/kg) a macacas prenhas durante todo o período de organogênese e continuando até o período neonatal resultou em mortes perinatais (algumas associadas a infecções bacterianas), toxicidade renal (glomerulopatia e inflamação), formação de folículo linfóide na medula óssea, e diminuições severas nos linfócitos B circulantes em recém-nascidos. A causa das mortes neonatais é incerta, porém, constatou-se que ambos os neonatos afetados apresentavam infecções bacterianas. Peso testicular reduzido foi observado nos recém-nascidos sob a dosagem alta.

Não foi identificada dose sem efeito quanto a efeitos adversos no desenvolvimento, as doses testadas em macacos são 2 e 10 vezes a dose recomendada em humanos de 600 mg, baseado em mg/kg.

Hialuronidase:

Dados não clínicos para a hialuronidase humana recombinante não revelam risco especial com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo desfechos de farmacologia de segurança.

A Hialuronidase (rHuPH20) é encontrada na maioria dos tecidos do corpo humano. A administração subcutânea de **Ocrevus**[®] SC com hialuronidase foi bem tolerada em ratos e miniporcos em estudos de tolerância local.

Estudos de toxicologia reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em camundongos, com um nível sem efeito >1.100 vezes superior à dose clínica sugerida, no entanto, sem evidência de teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ocrevus[®] SC é contraindicado para pacientes com:

- Infecção por HBV ativa (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).
- Histórico de reação de administração com risco à vida ao **Ocrevus**[®] (vide “Advertências e Precauções”).
- Hipersensibilidade conhecida ao ocrelizumabe ou qualquer de seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações à injeção (RIs)

O tratamento com **Ocrevus**[®] SC está associado a reações à injeção (RIs), que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. Os médicos devem alertar os pacientes que as RIs podem ocorrer durante ou dentro de 24 horas após a administração. Os sintomas de RIs foram relatados com mais frequência com a primeira injeção. As RIs podem ser RIs locais ou RIs sistêmicas. Os sintomas comuns de RIs locais no local da injeção incluem eritema, dor, inchaço e prurido. Os sintomas comuns de RIs sistêmicas incluem dor de cabeça (cefaleia) e náuseas (vide “Reações adversas”).

Pouco antes da injeção, os pacientes devem receber pré-medicação para reduzir o risco de RIs (vide “Posologia e Modo de Usar”). Os pacientes devem ser observados por pelo menos uma hora após a dose inicial do medicamento para qualquer sintoma de RI grave. Recursos apropriados para o manejo de RIs graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas devem estar disponíveis para a dose inicial do medicamento. Para doses subsequentes, a necessidade de monitoramento pós-injeção fica a critério do médico responsável pelo tratamento. As RIs podem ser manejadas com tratamento sintomático, caso ocorram.

Se houver sinais de uma RI com risco de vida, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve receber tratamento apropriado. O tratamento com **Ocrevus**[®] SC deve ser permanentemente descontinuado nesses pacientes. Se um paciente apresentar uma RI grave, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve receber tratamento sintomático. A injeção só deve ser concluída após a resolução de todos os sintomas.

O **Ocrevus**[®] intravenoso está associado a reações relacionadas à infusão (RRIs), que também podem estar relacionadas à liberação de citocinas e/ou outros mediadores químicos. As RRIs podem se apresentar como prurido, erupção cutânea (rash), urticária, eritema, irritação na garganta, dor orofaríngea, dispneia, edema faríngeo ou laríngeo, rubor (flushing), hipotensão, pirexia (febre), fadiga, dor de cabeça (cefaleia), tontura, náuseas, taquicardia e anafilaxia. RRIs graves, algumas exigindo hospitalização, foram relatadas com o uso de **Ocrevus**[®] intravenoso.

Reações de Hipersensibilidade

Uma reação de hipersensibilidade também pode ocorrer (reação alérgica aguda ao medicamento). As reações de hipersensibilidade aguda do Tipo 1 (mediadas por IgE) podem ser clinicamente indistinguíveis dos sintomas de Reação à Injeção (RI).

Uma reação de hipersensibilidade pode se apresentar durante qualquer administração, embora, tipicamente, não se apresente durante a primeira administração. Para administrações subsequentes, sintomas mais graves do que os experimentados anteriormente, ou novos sintomas graves, devem levar à consideração de uma potencial reação de hipersensibilidade. Pacientes com hipersensibilidade conhecida mediada por IgE ao ocrelizumabe ou a qualquer um dos excipientes não devem ser tratados (vide “Contraindicações”).

Infecções

Uma proporção maior de pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentou infecções em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR, 58% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 52% dos pacientes tratados com REBIF. No estudo de EMPP, 70% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram uma ou mais infecções em comparação com 68% dos pacientes com placebo. **Ocrevus**[®] SC pode aumentar o risco de infecções do trato respiratório superior, infecções do trato respiratório inferior, infecções cutâneas e infecções relacionadas a herpes (vide “Reações Adversas”). **Ocrevus**[®] SC não esteve associado a um aumento no risco de infecções sérias em pacientes com EM.

Postergar a administração de **Ocrevus**[®] SC em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Infecções do trato respiratório

Uma proporção maior de pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentou infecções do trato respiratório em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR, 40% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 33% dos pacientes tratados com REBIF, e 8% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram infecções do trato respiratório inferior em

comparação com 5% dos pacientes tratados com REBIF. No estudo de EMPP, 49% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 43% dos pacientes com placebo e 10% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso apresentaram infecções do trato respiratório inferior em comparação com 9% dos pacientes com placebo. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiam, sobretudo em infecções do trato respiratório superior e bronquite.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Herpes

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (EMR), infecções por herpes foram relatadas de forma mais frequente em pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso do que em pacientes tratados com REBIF, incluindo herpes zoster (2,1% vs. 1,0%), herpes simples (0,7% vs. 0,1%), herpes oral (3,0% vs. 2,2%), herpes genital (0,1% vs. 0%), e infecção pelo vírus do herpes (0,1% vs. 0%). As infecções foram de gravidade predominantemente leve a moderada.

No estudo clínico controlado por placebo (EMPP), herpes oral foi relatada com maior frequência nos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso do que nos pacientes com placebo (2,7% vs. 0,8%).

Casos graves de infecções causadas pelo vírus do herpes simples e varicela-zoster, incluindo infecções do sistema nervoso central (encefalite e meningite), infecções intraoculares e infecções disseminadas na pele e tecidos moles, foram reportados no período pós-comercialização em pacientes com esclerose múltipla tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso. Alguns casos reportados apresentaram risco de morte. Infecções sérias causadas pelo vírus do herpes podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com **Ocrevus**[®] SC.

Caso ocorra infecção grave causada pelo vírus do herpes, **Ocrevus**[®] SC deve ser descontinuado ou interrompido até que a infecção esteja resolvida, e tratamento adequado deve ser administrado.

Alerte os pacientes que ocorreram infecções causadas pelo vírus do herpes, incluindo infecções graves que afetam o sistema nervoso central, pele e olhos durante o tratamento com **Ocrevus**[®]. Oriente os pacientes a contatar um profissional de saúde caso tenham qualquer sinal ou sintoma de infecções causadas pelo vírus do herpes, incluindo sintomas orais ou genitais, febre, *rash* cutâneo, dor, coceira, redução da acuidade visual, vermelhidão nos olhos, dor nos olhos, dor de cabeça, rigidez no pescoço ou alteração no estado mental.

Reativação do Vírus da Hepatite B (HBV)

A reativação do vírus da hepatite B foi relatada em pacientes com esclerose múltipla tratados com **Ocrevus**[®] intravenoso no período pós-comercialização. Hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte causadas pela reativação do HBV ocorreram em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20. Realizar o teste de HBV em todos os pacientes antes do início do tratamento com **Ocrevus**[®] SC. Não administrar **Ocrevus**[®] SC a pacientes com HBV ativo confirmado por resultados positivos nos testes de HBsAg e anti-HB. Para pacientes negativos para o antígeno de superfície [HBsAg] e positivos para o anticorpo antinuclear de HB [HBcAb+] ou que são portadores de HBV [HBsAg+], consultar um especialista em doença hepática antes de iniciar e durante o tratamento.

Possível risco aumentado de efeitos imunossupressores com outros imunossupressores

Ao iniciar **Ocrevus**[®] SC após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após **Ocrevus**[®] SC, considerar o potencial de efeitos imunossupressores aumentados (vide “Interações medicamentosas” e “Características Farmacológicas”). **Ocrevus**[®] SC não foi estudado em combinação com outras terapias para EM.

Vacinações

Administrar todas as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início de **Ocrevus**[®] para vacinas vivas ou vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com **Ocrevus**[®] para vacinas inativas.

Ocrevus[®] SC pode interferir na eficácia de vacinas inativas (vide “Interações medicamentosas”).

A segurança de imunização com vacinas vivas ou vivas-atenuadas após a terapia com **Ocrevus**[®] SC não foi estudada, e a vacinação com vacinas vivas-atenuadas ou vivas não é recomendada durante o tratamento e até a repleção das células B (vide

“Características Farmacológicas”).

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Vacinação de crianças nascidas de mães tratadas com Ocrevus® durante a gravidez

Não devem ser administradas vacinas vivas ou vivas atenuadas a bebês de mães expostas à **Ocrevus® SC** durante a gravidez antes de se confirmar a recuperação das contagens de células B, conforme medido pelo nível de células B, CD19⁺. A depleção de células B nestas crianças pode aumentar os riscos relacionados às vacinas vivas ou vivas atenuadas.

Vacinas inativas podem ser administradas antes da recuperação da depleção de células B, conforme indicado, mas deve-se considerar a avaliação das respostas imunológicas da vacina, por meio de consulta com um especialista qualificado, para avaliar se uma resposta imune protetora foi desenvolvida (vide “Uso em populações especiais”).

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEPM)

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) foram relatados em pacientes com Esclerose Múltipla tratados com **Ocrevus®** intravenoso no período pós-comercialização. A LEMP é uma infecção viral oportunista do cérebro causada pelo vírus JC (JCV) que normalmente ocorre apenas em pacientes imunocomprometidos e que geralmente leva à morte ou incapacidade grave. A LEMP ocorreu em pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso que não haviam sido tratados anteriormente com natalizumabe (que tem uma associação conhecida com LEMP), não estavam tomando quaisquer medicamentos imunossupressores ou imunomoduladores associados ao risco de LEMP antes ou concomitantemente com **Ocrevus®** intravenoso e não tinham quaisquer condições médicas sistêmicas conhecidas que resultem em função do sistema imunológico comprometida.

A infecção por JCV resultando em LEMP também foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para Esclerose Múltipla.

Ao primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LEMP, suspenda **Ocrevus® SC** e realize uma avaliação diagnóstica apropriada. Os sintomas típicos associados à LEMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo ou falta de jeito dos membros, distúrbios da visão e alterações no pensamento, memória e orientação, levando a confusão e alterações de personalidade.

Os achados de ressonância magnética podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Casos de LEMP, diagnosticados com base em achados de ressonância magnética e na detecção de DNA de JCV no líquido cefalorraquidiano na ausência de sinais ou sintomas clínicos específicos de LEMP, foram relatados em pacientes tratados com outros medicamentos para Esclerose Múltipla associados a LEMP. Muitos desses pacientes posteriormente se tornaram sintomáticos com LEMP. Portanto, o monitoramento com ressonância magnética para sinais que possam ser consistentes com LEMP pode ser útil, e quaisquer achados suspeitos devem levar a uma investigação mais aprofundada para permitir um diagnóstico precoce de LEMP, se presente. Após a descontinuação de outro medicamento para Esclerose Múltipla associado à LEMP, foram relatadas menores mortalidade e morbidade relacionadas à LEMP em pacientes que eram inicialmente assintomáticos no momento do diagnóstico em comparação com pacientes que apresentavam sinais e sintomas clínicos característicos no momento do diagnóstico.

Não se sabe se essas diferenças são devido à detecção precoce e descontinuação do tratamento da Esclerose Múltipla ou devido a diferenças na doença nesses pacientes.

Se a LEMP for confirmada, o tratamento com **Ocrevus® SC** deve ser descontinuado

Redução de imunoglobulinas

Conforme esperado com qualquer terapia de depleção de células B, uma redução dos níveis de imunoglobulina é observada no tratamento com **Ocrevus® SC**. Os dados agrupados de estudos clínicos de **Ocrevus®** intravenoso (EMR e EMPP) e de suas extensões de fase aberta (até aproximadamente 7 anos de exposição) demonstraram uma associação entre níveis reduzidos de imunoglobulina G (IgG <LIN) e aumento de taxas de infecções sérias. Monitorar os níveis de imunoglobulinas séricas quantitativas durante o tratamento com **Ocrevus® SC** e após a descontinuação do tratamento, até a repleção de células B e, especialmente, no contexto de infecções graves recorrentes. Considere descontinuar a terapia com **Ocrevus® SC** em pacientes com infecções oportunistas sérias ou recorrentes, e se a hipogamaglobulinemia prolongada exigir tratamento com

imunoglobulinas intravenosas (vide item “Reações Adversas”).

Malignidades

Pode existir um risco maior de malignidade com **Ocrevus® SC**. Em estudos controlados, malignidades, incluindo câncer de mama, ocorreram de forma mais frequente em pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso. Câncer de mama ocorreu em 6 de 781 mulheres tratadas com **Ocrevus®** intravenoso e nenhuma das 668 mulheres tratadas com REBIF ou placebo. As pacientes devem seguir as diretrizes padrão de triagem de câncer de mama.

Colite imunomediada

Colite imunomediada, que pode se apresentar como uma forma grave e de início agudo de colite, foi relatada em pacientes que receberam **Ocrevus®** intravenoso no cenário pós-comercialização. Alguns casos de colite foram graves, necessitando de hospitalização, com alguns pacientes necessitando de intervenção cirúrgica. Corticosteroides sistêmicos foram necessários em muitos desses pacientes. O tempo desde o início do tratamento até o início dos sintomas nesses casos variou de algumas semanas a anos. Monitore os pacientes para colite imunomediada durante o tratamento com **Ocrevus® SC** e avalie imediatamente se ocorrerem sinais e sintomas que possam indicar colite imunomediada, como diarreia nova ou persistente ou outros sinais e sintomas gastrointestinais.

Lesão Hepática

Lesão hepática clinicamente significativa, sem achados de hepatite viral, foi relatada no contexto pós-comercialização em pacientes tratados com terapias depletoras de células B anti-CD20 aprovadas para o tratamento de Esclerose Múltipla, incluindo **Ocrevus®**. Sinais de lesão hepática, incluindo enzimas hepáticas séricas acentuadamente elevadas com bilirrubina total elevada, ocorreram semanas a meses após a administração.

Foram observados pacientes tratados com **Ocrevus®** com níveis de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) superiores a 3 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina total sérica superior a 2 vezes o LSN apresentam risco potencial de lesão hepática grave induzida por medicamentos.

Realize exames de função hepática antes de iniciar o tratamento com **Ocrevus® SC** (vide “Posologia e Administração - Avaliações antes da Primeira Dose de **Ocrevus® SC**”) e monitore os sinais e sintomas de qualquer lesão hepática durante o tratamento. Medir os níveis séricos de aminotransferases, fosfatase alcalina e bilirrubina imediatamente em pacientes que relatam sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga recente ou agravada, anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal superior direito, urina escura ou icterícia. Se houver lesão hepática e uma etiologia alternativa não for identificada, suspenda o uso de **Ocrevus® SC**.

Uso em populações especiais

Gravidez

Ocrevus® SC é um anticorpo monoclonal humanizado de uma imunoglobulina do subtipo G1 e as imunoglobulinas são conhecidas por atravessarem a barreira placentária. Não há dados adequados sobre o risco no desenvolvimento associado ao uso de **Ocrevus® SC** por mulheres grávidas. No entanto, depleção transitória de células B periféricas e linfocitopenia foram relatadas em bebês nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. Os níveis de células B em bebês após a exposição materna ao **Ocrevus® SC** não foram estudados em ensaios clínicos. A duração potencial da depleção de células B em tais bebês e o impacto da depleção de células B na segurança e eficácia são desconhecidos (vide “Advertências e Precauções”).

Após a administração de ocrelizumabe a macacas prenhas em doses semelhantes a ou maiores do que as doses usadas clinicamente, observou-se aumento da mortalidade perinatal, depleção de populações de células B, toxicidade renal, da medula óssea e testicular nos filhotes, na ausência de toxicidade materna (vide “Características Farmacológicas” – “Teratogenicidade”).

Na população geral dos EUA, o risco inicial estimado de defeitos congênitos significativos e aborto em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente. O risco inicial de defeitos congênitos significativos e aborto para a população indicada é desconhecido.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

Em um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto, MN42989 (SOPRANINO), 13 mulheres lactantes receberam ocrelizumabe em uma mediana de 2,0 meses pós-parto (variação de 0,5 a 5,0 meses). Foram detectadas concentrações baixas de ocrelizumabe ao longo de 60 dias após a primeira dose pós-parto recebida pela mãe (mediana da dose infantil relativa de 0,27% [variação de 0,0 a 1,8%]), indicando transferência mínima de ocrelizumabe para o leite materno. Após 30 dias da primeira dose pós-parto recebida pela mãe, o ocrelizumabe era indetectável em todas as amostras de soro disponíveis de lactentes amamentados (n=9), e os níveis de células B dos lactentes estavam dentro da faixa normal em todas as amostras de sangue disponíveis (n=10). Não foram observados efeitos do ocrelizumabe na saúde, crescimento e desenvolvimento dos lactentes amamentados durante um período de acompanhamento de 44,6 semanas (variação de 8,6 a 62,7 semanas).

Embora não existam dados clínicos disponíveis sobre lactentes potencialmente expostos ao ocrelizumabe via leite materno que receberam vacinas vivas ou vivas-atenuadas, não são esperados riscos devido aos níveis normais de células B e aos níveis séricos indetectáveis de ocrelizumabe observados nesses lactentes.

Em um estudo clínico prospectivo separado, observou-se concentrações baixas de ocrelizumabe no leite materno (mediana da dose infantil relativa de 0,1% [variação de 0,07 a 0,7%]) ao longo de 90 dias após a primeira dose pós-parto recebida pela mãe em 29 mulheres lactantes que receberam ocrelizumabe em uma mediana de 4,3 meses pós-parto (variação de 0,1 a 36 meses). O acompanhamento de 21 lactentes amamentados por pelo menos 2 semanas mostrou crescimento e desenvolvimento normais até 1 ano de idade.

O ocrelizumabe pode ser utilizado durante a amamentação, começando alguns dias após o **nascimento**.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um contraceptivo enquanto estiverem recebendo **Ocrevus® SC** e por 4 meses após a última infusão de **Ocrevus® SC** (vide “Características Farmacológicas”).

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de **Ocrevus® SC** em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Uso geriátrico

Estudos clínicos de **Ocrevus® SC** não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus®** foi observada nesses pacientes.

Insuficiência hepática

Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos em estudos clínicos. Nenhuma alteração significativa na farmacocinética de **Ocrevus®** foi observada nesses pacientes.

Efeitos sobre a capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Ocrevus® não possui nenhuma influência, ou possui influência insignificante, na habilidade de dirigir veículos ou operar

máquinas.

Até o momento, não há informações de que ocrelizumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

Presume-se que o uso concomitante de **Ocrevus**[®] SC e outras terapias imunomoduladoras ou imunossupressoras, incluindo doses imunossupressoras de corticosteroides, aumente o risco de imunossupressão. Considerar o risco de efeitos cumulativos no sistema imunológico ao administrar concomitantemente terapias imunossupressoras com **Ocrevus**[®] SC. Ao trocar de medicamentos com efeitos imunológicos prolongados, como daclizumabe, fingolimode, natalizumabe, teriflunomida ou mitoxantrona, considerar a duração e o modo de ação desses medicamentos por causa dos efeitos imunossupressores cumulativos ao iniciar **Ocrevus**[®] SC (vide “Advertências e Precauções”).

Vacinações

Um estudo aberto, randomizado de Fase 3b, avaliou o uso concomitante de **Ocrevus**[®] intravenoso e várias vacinas inativadas, em adultos entre 18 e 55 anos de idade com formas recorrentes de esclerose múltipla (68 indivíduos em tratamento com **Ocrevus**[®] intravenoso no momento da vacinação e 34 indivíduos não submetidos a tratamento com **Ocrevus**[®] intravenoso no momento da vacinação). A exposição concomitante a **Ocrevus**[®] intravenoso atenuou as respostas de anticorpos contra a vacina contendo toxóide tetânico, polissacarídeo pneumocócico, vacinas conjugadas pneumocócicas e vacinas contra influenza sazonais inativadas. O impacto da atenuação observada na eficácia da vacina nesta população de pacientes é desconhecido. A segurança e a eficácia das vacinas vivas ou atenuadas administradas concomitantemente com **Ocrevus**[®] SC não foram avaliadas (vide “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Não agitar.

Solução clara ou ligeiramente opalescente, e incolor a marrom pálida.

Manter os frascos-ampola na embalagem externa (cartucho) para proteger da luz.

Se necessário, o frasco-ampola fechado pode ser armazenado fora do refrigerador em temperaturas de até 25 °C (≤ 25 °C) por até 12 horas.

Os frascos-ampola podem ser retirados e colocados de volta no refrigerador, de forma que o tempo total combinado fora do refrigerador do frasco-ampola fechado não exceda 12 horas a uma temperatura de até 25 °C (≤ 25 °C).

Seringa preparada:

- A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 30 dias entre 2 °C e 8 °C e, adicionalmente, por 8 horas sem proteção contra a luz a ≤ 30 °C.
- Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a transferência do frasco-ampola para a seringa. Se não for usado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento em uso antes da utilização são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem exceder 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a menos que a preparação tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Avaliações antes da Primeira Dose de Ocrevus® SC

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de condições neurológicas. A primeira administração deve ocorrer sob observação clínica com suporte médico apropriado para manejar reações graves, como reações à injeção graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas (vide “Advertências e Precauções”).

Pré-medicação para reações à injeção

As duas pré-medicações a seguir devem ser administradas pouco antes de cada injeção de **Ocrevus® SC** para reduzir o risco de reações à injeção (RIs) locais e sistêmicas:

- 20 mg de dexametasona oral (ou equivalente)
- Anti-histamínico oral (por exemplo, desloratadina ou equivalente)

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

Posologia

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

Não é necessária a divisão da dose inicial ou das doses subsequentes em administrações separadas.

Um intervalo mínimo de 5 meses deve ser mantido entre cada dose de **Ocrevus® SC**.

O medicamento deve ser inspecionado visualmente para garantir que não haja matéria particulada ou descoloração antes da administração.

O medicamento é para uso único 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 polivinila (PVC), poliuretano (PUR) e aço inoxidável.

Ocrevus® SC deve ser exclusivamente administrado por um profissional de saúde.

Preparo da seringa

- Antes do uso, o frasco deve ser retirado do refrigerador para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente.
- Retire todo o conteúdo da solução injetável de **Ocrevus® SC** do frasco com uma seringa e agulha de transferência (21G recomendada).
- Remova a agulha de transferência e conecte um kit de infusão subcutâneo (por exemplo, borboleta/com asas) contendo uma agulha 24 – 26G para injeção. Utilize um kit de infusão SC com volume residual (hold-up) que NÃO exceda 0,8 mL para a administração.
- Preencha a linha de infusão SC com a solução injetável para eliminar o ar na linha de infusão e pare antes que o fluido atinja a agulha.
- Certifique-se de que a seringa contenha exatamente 23 mL da solução após o preenchimento e a expulsão de qualquer excesso de volume da seringa.
- Administre imediatamente para evitar o entupimento da agulha. NÃO armazene a seringa preparada que foi acoplada ao kit de infusão SC já preenchido.

Se a dose não for administrada imediatamente, consulte “Armazenamento da seringa” abaixo.

Armazenamento da seringa

- Se a dose não for administrada imediatamente, utilize técnica asséptica para retirar todo o conteúdo da solução injetável de **Ocrevus® SC** do frasco para a seringa, considerando o volume da dose (23 mL) e o volume de preenchimento para o kit de infusão subcutâneo. Substitua a agulha de transferência por uma tampa de fechamento para seringa. Não conecte um kit de infusão subcutâneo para armazenamento.
- Se a seringa foi armazenada no refrigerador, permita que ela atinja a temperatura ambiente antes da administração.

Método de administração

A solução **Ocrevus® SC** 920 mg não se destina à administração intravenosa e deve ser sempre administrada como uma injeção

subcutânea por um profissional de saúde.

É importante verificar os rótulos do produto para garantir que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea) está sendo administrada ao paciente pela via correta, conforme prescrito.

Os pacientes podem iniciar o tratamento usando **Ocrevus**[®] intravenoso ou subcutâneo, e os pacientes que recebem atualmente **Ocrevus**[®] intravenoso podem continuar o tratamento com **Ocrevus**[®] intravenoso ou fazer a transição para o **Ocrevus**[®] SC 920 mg.

A dose de 920 mg deve ser administrada como uma injeção subcutânea no abdômen em aproximadamente 10 minutos. Recomenda-se o uso de um kit de infusão subcutâneo (por exemplo, com asas/borboleta). Qualquer volume residual (hold-up) remanescente no kit de infusão subcutâneo não deve ser administrado ao paciente.

O local da injeção deve ser o abdômen, exceto 5 cm ao redor do umbigo. As injeções nunca devem ser aplicadas em áreas onde a pele está avermelhada, machucada, sensível ou endurecida, ou em áreas com verrugas ou cicatrizes.

A solução **Ocrevus**[®] SC deve ser sempre administrada por um profissional de saúde. Para a dose inicial, recomenda-se o monitoramento pós-injeção com acesso a suporte médico apropriado para manejar reações graves, como RIs, por pelo menos uma hora após a injeção. Para doses subsequentes, a necessidade de monitoramento pós-injeção fica a critério do médico responsável pelo tratamento.

Descarte

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Dosagem recomendada e administração da dose

Ocrevus[®] SC destina-se apenas a uso subcutâneo no abdômen.

Ocrevus[®] SC possui dose e instruções de administração diferentes em relação ao **Ocrevus**[®] intravenoso. Não administre **Ocrevus**[®] SC de maneira intravenosa.

Interrupção da injeção ou do tratamento em caso de Reações a Injeções (RIs)

RIs com risco de vida

Se houver sinais de uma RI com risco de vida, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve receber tratamento apropriado. O tratamento deve ser permanentemente descontinuado nesses pacientes (vide “Contraindicações”).

RIs graves

Se um paciente apresentar uma RI grave, a injeção deve ser interrompida imediatamente e o paciente deve receber tratamento sintomático. A injeção só deve ser concluída após a resolução de todos os sintomas (vide “Advertências e Precauções”).

Doses atrasadas ou perdidas

Se uma injeção planejada de **Ocrevus**[®] SC for perdida, ela deve ser administrada assim que possível; não aguardar até a próxima dose programada. O intervalo de tratamento de 6 meses (com um mínimo de 5 meses) deve ser mantido entre as doses (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Populações especiais

Pacientes idosos

Estudos clínicos de **Ocrevus**[®] não incluíram quantidades suficientes de indivíduos com idade de 65 ou mais para determinar se eles respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens.

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia do **Ocrevus**[®] SC em pacientes com comprometimento renal não foram formalmente estudadas. Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos nos ensaios clínicos. Não há experiência em pacientes com comprometimento renal moderado e grave. O **Ocrevus**[®] SC é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (isto é, decomposição em peptídeos e aminoácidos), e não se espera que seja necessário um ajuste de dose para pacientes com

comprometimento renal.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia do **Ocrevus® SC** em pacientes com comprometimento hepático não foram formalmente estudadas. Pacientes com comprometimento hepático leve foram incluídos nos ensaios clínicos. Não há experiência em pacientes com comprometimento hepático moderado e grave. O **Ocrevus® SC** é um anticorpo monoclonal e é eliminado por catabolismo (em vez de metabolismo hepático), e não se espera que seja necessário um ajuste de dose para pacientes com comprometimento hepático.

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de **Ocrevus®** em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram estudadas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas sérias são discutidas mais detalhadamente em outras seções da bula:

- Reações à injeção (vide “Advertências e Precauções”);
- Infecções (vide “Advertências e Precauções”);
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (vide “Advertências e Precauções”);
- Redução em imunoglobulinas (vide “Advertências e Precauções”);
- Malignidades (vide “Advertências e Precauções”).
- Colite imunomediada (vide “Advertências e Precauções”);
- Lesão hepática (vide “Advertências e Precauções”).

Experiência em estudos clínicos

Como estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas observadas de reações adversas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas de reações adversas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

A segurança de **Ocrevus® SC** e de **Ocrevus®** intravenoso foi avaliada em pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR) e pacientes com esclerose múltipla primária progressiva (EMPP).

A segurança observada para **Ocrevus® SC** foi consistente com o perfil de segurança conhecido de **Ocrevus®** intravenoso apresentado nas Tabelas 3 e 4, exceto para o risco de reações à injeção (incidência de 48,3%) que foram observadas com a administração SC.

Reações adversas em pacientes com as formas recorrentes de EM e EM primária progressiva

A segurança de **Ocrevus® SC** foi avaliada no Estudo Ocarina II, um estudo aberto, multicêntrico, internacional, randomizado, para pacientes com formas recorrentes da EM (EMR) (vide “Resultados de Eficácia”) e EM primária progressiva (EMPP) (vide “Resultados de Eficácia”). 118 pacientes receberam **Ocrevus® SC** como a sua primeira dose e 118 receberam **Ocrevus®** intravenoso como sua primeira dose (duas infusões separadas de 300 mg na semana 0 e 2). Subsequentemente, todos os pacientes tiveram oportunidade de receber injeções de **Ocrevus® SC** nas semanas 24 e 48 (Dose 2 e 3).

Em OCARINA II (paciente *naïve* para ocrelizumabe), os sintomas mais comuns reportados com reações à injeção sistêmicas e reações à injeção locais incluíram: cefaleia, náusea, eritema no local da injeção, dor no local da injeção, inchaço no local da injeção e prurido no local da injeção. 118 pacientes receberam a primeira injeção. Reações à injeção ocorreram em 48% (57/118) destes pacientes após a primeira injeção. Dos 118 pacientes, 11% e 46% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento de reação à injeção sistêmica e reação à injeção local, respectivamente. Dentre os pacientes com reação à injeção, a maioria dos pacientes (83%) apresentaram reações à injeção nas primeiras 24 horas após o final da injeção, em oposição à durante a injeção. Todas as reações à injeção foram não-graves, de gravidade leve (72%) ou moderada (28%). A duração mediana dos sintomas foi de 3 dias para reações à injeção sistêmicas e de 4 dias para reações à injeção locais. Todos os pacientes se recuperaram de reações à injeção, dos quais 26% necessitaram de tratamento sintomático.

Em OCARINA I, 125 pacientes receberam uma ou mais injeções de **Ocrevus® SC** 1.200 mg. Dos 125 pacientes que receberam a primeira injeção, 16% (20/125) dos pacientes apresentaram ao menos um evento de reação à injeção sistêmica e 64%

(80/125) dos pacientes apresentaram ao menos um evento de reação à injeção local. Dos 104 pacientes que receberam a segunda injeção, a incidência de reações à injeção sistêmicas e reações à injeção locais diminuiu para 8% (8/104) e 38% (39/104), respectivamente. Todas as reações à injeção foram não-graves, das quais todas, exceto uma reação à injeção, foram de gravidade leve ou moderada para a primeira injeção. Todas as reações à injeção foram não-graves e de gravidade leve ou moderada para a segunda injeção. 21% e 18% dos pacientes que apresentaram reações à injeção necessitaram de tratamento sintomático após a primeira e a segunda injeção, respectivamente.

Informação limitada está disponível para a dose de 1.200 mg porque esta dose não é aprovada.

Os dados abaixo refletem a exposição de Ocrevus® intravenoso em 1.311 pacientes durante o período de tratamento controlado dos estudos clínicos pivotaes de EM para a forma IV, que incluíram 825 pacientes em estudos clínicos com controle ativo em pacientes com EMR e 486 pacientes em estudo controlado com placebo em pacientes com EMPP.

Em estudos clínicos com ocrelizumabe intravenoso, controlados por medicamento ativo (Estudo 1 e Estudo 2), 825 pacientes com EMR receberam Ocrevus® 600 mg por via intravenosa a cada 24 semanas (o tratamento inicial foi administrado como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2) (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição geral nos períodos de tratamento controlado de 96 semanas foi de 1448 paciente-anos.

As reações adversas mais comuns nos estudos de EMR (incidência $\geq 10\%$) foram infecções do trato respiratório superior e reações à infusão. A Tabela 3 resume as reações adversas que ocorreram nos estudos ativos-controlados com ocrelizumabe intravenoso para EMR (Estudo 1 e Estudo 2).

Tabela 3: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMR com uma Incidência de pelo menos 5% para Ocrevus® intravenoso e Maior do que REBIF

Reações Adversas	Estudos 1 e 2	
	Ocrevus® 600 mg IV A cada 24 Semanas ¹ (n=825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 vezes por Semana (n=826) %
Infecções do trato respiratório superior	40	33
Reações à infusão	34	10
Depressão	8	7
Infecções do trato respiratório inferior	8	5
Dor nas costas	6	5
Infecções associadas ao vírus da herpes	6	4
Dor nas extremidades	5	4

¹ A primeira dose foi administrada como duas infusões separadas de 300 mg nas Semanas 0 e 2.

Em um estudo clínico com ocrelizumabe intravenoso controlado por placebo (Estudo 3), um total de 486 pacientes com EMPP receberam um ciclo de Ocrevus® (600 mg de Ocrevus® administrado como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas) administrado por via intravenosa a cada 24 semanas e 239 pacientes receberam placebo por via intravenosa (vide “Resultados de Eficácia”). A exposição total no período de tratamento controlado foi de 1416 pacientes-anos, com uma duração mediana de tratamento de 3 anos.

As reações adversas mais comuns no estudo de EMPP (incidência $\geq 10\%$) foram infecções do trato respiratório superior, reações à infusão, infecções cutâneas, e infecções do trato respiratório inferior. A Tabela 5 resume as reações adversas que ocorreram no estudo com ocrelizumabe intravenoso, controlado por placebo, para EMPP (Estudo 3).

Tabela 4: Reações Adversas em Pacientes Adultos com EMPP com uma Incidência de pelo menos 5% para Ocrevus® intraveonoso e Maior do que Placebo

Reações Adversas	Estudo 3	
	Ocrevus® 600 mg IV A cada 24 semanas ¹ (n=486) %	Placebo (n=239) %
Infecções do trato respiratório superior	49	43
Reações à infusão	40	26
Infecções cutâneas	14	11
Infecções do trato respiratório inferior	10	9
Tosse	7	3
Diarreia	6	5
Edema periférico	6	5
Infecções associadas ao vírus do herpes	5	4

¹ Uma dose de **Ocrevus®** intravenoso (600 mg administrada como duas infusões separadas de 300 mg com um intervalo de duas semanas).

Anormalidades Laboratoriais

Redução das imunoglobulinas

Ocrevus® diminuiu o total de imunoglobulinas, com o maior declínio observado nos níveis de IgM. Entretanto, a redução dos níveis de IgG foi associada a um aumento na taxa de infecções sérias.

Nos estudos controlados por medicamento ativo (EMR) (Estudo 1 e Estudo 2), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do limite inferior do normal (LIN) em pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso foi de 0,5%, 1,5% e 0,1%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 96 semanas foi de 1,5%, 2,4% e 16,5%, respectivamente.

No estudo controlado por placebo (EMPP) (Estudo 3), a proporção de pacientes na visita basal que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso foi de 0,0%, 0,2% e 0,2%, respectivamente. Após o tratamento, a proporção de pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso que relataram IgG, IgA e IgM abaixo do LIN em 120 semanas foi de 1,1%, 0,5% e 15,5%, respectivamente.

Os dados agrupados de estudos clínicos de **Ocrevus®** intravenoso (EMR e EMPP) e sua fase de extensão aberta (até aproximadamente 7 anos de exposição) demonstraram uma associação entre níveis reduzidos de IgG e taxas aumentadas de infecções sérias. O tipo, gravidade, latência, duração e desfecho das infecções sérias observadas durante episódios de imunoglobulinas abaixo do LIN foram consistentes com as infecções sérias gerais observadas em pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso.

Redução dos níveis de neutrófilos

No estudo clínico de EMPP (Estudo 3), ocorreu redução nas contagens de neutrófilos em 13% dos pacientes tratados com **Ocrevus®** intravenoso em comparação com 10% nos pacientes com placebo. A maioria das contagens de neutrófilos reduzidas foi observada somente uma vez para um determinado paciente tratado com **Ocrevus®** intravenoso e estavam entre LIN – $1,5 \times 10^9/L$ e $1,0 \times 10^9/L$. De modo geral, 1% dos pacientes no grupo com **Ocrevus®** intravenoso apresentou contagens de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^9/L$ e estas não estavam associadas a uma infecção.

Imunogenicidade

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos métodos de teste usados. Além disso, a incidência observada de um resultado positivo em um método de teste pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, interferência medicamentosa, medicação concomitante e doença subjacente. Portanto, a comparação da incidência de anticorpos ao **Ocrevus®** SC com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Nenhum paciente testou positivo para anticorpos anti-medicamento (ADAs) nos dois estudos de EM com **Ocrevus®** SC

(OCARINA II e OCARINA I). A incidência de anticorpos tratamento-emergentes anti-rHuPH20 (hialuronidase) em pacientes tratados com **Ocrevus® SC** em OCARINA I foi 2,3% (3/132). Nenhum dos pacientes do OCARINA II apresentaram anticorpos tratamento-emergentes anti-rHuPH20.

Dentre os 3 estudos clínicos pivotais com a formulação IV em pacientes com EM, 12 dos 1.311 pacientes (~1%) testaram positivo para ADAs de ocrelizumabe, dos quais 2 pacientes testaram positivo para anticorpos neutralizantes.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas abaixo foram identificadas durante o período pós-comercialização de **Ocrevus®** intravenoso. Como se tratam de reações reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios gastrointestinais: colite imunomediada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios hepatobiliares: Lesão hepática (vide “Advertências e Precauções”).

Infecções e Infestações: Infecções graves causadas pelo vírus do herpes e leucoencefalopatia multifocal progressiva (vide “Advertências e Precauções”) e babesiose.

Pele: pioderma gangrenoso.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência em estudos clínicos é limitada com doses mais altas do que a dose aprovada de **Ocrevus®**. A maior dose testada até hoje em pacientes com EM é de 2.000 mg, administrada na forma de duas infusões IV de 1.000 mg separadas por 2 semanas (estudo Fase II de pesquisa de dose em EMRR) e 1.200mg, administrado como injeção subcutânea (estudo Fase IIb de pesquisa de dose). As reações adversas à droga foram compatíveis com o perfil de segurança para **Ocrevus®** nos estudos clínicos de referência.

Não existe nenhum antídoto específico para o caso de superdose; interrompa imediatamente a infusão ou injeção e observe o paciente verificando se há o aparecimento de reações relacionadas à infusão ou reações à injeção (vide item “Advertências e Precauções -Reações à Injeção”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0666

Produzido por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha ou F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



V.021_Prof_SC

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
11/07/2018	0551875/18-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2018	0551875/18-0	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2018	Não aplicável	VP/VPS	300 mg/10 mL
06/12/2018	1152528/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2018	1152528/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2018	Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	300 mg/10 mL
18/04/2019	0353094/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	0353094/19-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	Bula profissional de saúde: - Reações adversas	VPS	300 mg/10 mL
23/07/2019	0641694/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2018	1180598/18-6	11343- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos	27/06/2019	Bula Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Profissional - Advertências e precauções - Interações	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							medicamentos - Posologia e modo de usar		
07/10/2019	2366617/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/10/2019	2366617/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2019	Bula Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Profissional - Contraindicações - Advertências e precauções	VP/VPS	300 mg/10 ml
20/12/2019	3520075/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2019	3520075/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/12/2019	Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? Bula Profissional - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
23/06/2020	1997152/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2020	1997152/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/06/2020	Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula Profissional - Advertências e precauções - Reações adversas	VP/VPS	300 mg/10 mL
15/12/2020	4439048/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	4439048/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	Bula do Paciente - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula Profissional - Advertências e precauções - Reações	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							adversas - Posologia e modo de usar		
20/04/2021	1511957/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1511957/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	Bula Profissional - Posologia e modo de usar	VPS	300 mg/10 mL
30/06/2021	2540345/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	2540345/21-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2021	Bula Profissional - Resultados de eficácia	VPS	300 mg/10 mL
20/07/2021	2822805/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/05/2020	1610630/20-0	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	05/07/2021	Bula Paciente - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula Profissional - Resultados de eficácia - Posologia e	VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							modo de usar - Reações adversas		
04/03/2022	0831180/22-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2020	2889077/20-9	1921 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do local de fabricação do produto a granel 1923 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	28/06/2021	Bula Paciente Dizeres legais Bula Profissional Dizeres legais	VP/VPS	300 mg/10 mL
02/09/2022	4645478/22-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2022	4645478/22-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2022	Bula Paciente O que devo saber antes de usar este medicament o ? Quais os males que este medicament o pode me causar? Bula Profissional Advertências e precauções	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							Reações Adversas		
28/03/2023	0306871/23-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2023	0306871/23-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2023	Bula Paciente Quais os males que este medicament o pode me causar? Bula Profissional Reações Adversas	VP/VPS	300 mg/10 mL
28/02/2024	0240750/24-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2024	0240750/24-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2024	Bula Paciente O que devo saber antes de usar este medicament o ? Quais os males que este medicament o pode me causar? Bula Profissional Advertências e precauções Reações Adversas	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
27/11/2024	1623877/24-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2024	0332056/24-1	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	18/11/2024	Bula Profissional Cuidados de armazena- mento do medicament o	VP/VPS	300 mg/10 mL
04/06/2025	0757552/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2025	0757552/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2025	Bula Paciente - O que devo saber antes de usar este medicament o ?; - Dizeres Legais; Bula Profissional - Advertências e precauções; -Dizeres Legais;	VP/VPS	300 mg/10 mL
11/09/2025	1207069/25-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2025	1207069/25-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2025	Bula Paciente - O que devo saber antes de usar este medicament o? - Quais males este medicament o pode me causar? Bula Profissional - Advertências	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							e precauções; - Posologia e Modo de Usar; - Reações Adversas;		
09/10/2025	1342864/25-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Inclusão inicial de texto de bula para a forma farmacêutica subcutânea: 16/02/2024 Lesão Hepática: 09/10/2025	Inclusão inicial de texto de bula para a forma farmacêutica subcutânea: 16/02/2024 Lesão Hepática: 1342864/25-5	Inclusão inicial de texto de bula para a forma farmacêutica subcutânea: 11964 - 75a. Inclusão ou substituição da via de administração o Lesão Hepática: 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Inclusão inicial de texto de bula para a forma farmacêutica subcutânea: 16/02/2024 Lesão Hepática: 09/10/2025	<u>Inclusão inicial de texto de bula para a forma farmacêutica subcutânea</u> <u>- Lesão Hepática Bula Paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento o? - Quais males este medicamento o pode me causar? <u>Bula Profissional</u> -Advertências e precauções; - Posologia e Modo de Usar; - Reações Adversas;	VP/VPS	920 mg/23 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
23/10/2025	1415429/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2025	1415429/25-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2025	Bula Profissional Cuidados de armazena- mento do medicament o	VP/VPS	300 mg/10 mL 920 mg/23 mL
22/07/2026	0729325/26-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2025	1595112/25-0	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	20/07/2026	<u>Bula Paciente</u> - Para que este medicament o é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicament o? - Como devo usar este medicament o? - Quais os males que este medicament o pode me causar?; <u>Bula Profissional</u> - Indicações - Resultados de eficácia - Característic as farmacológi cas - Advertências e	VP/VPS	300 mg/10 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS*)	Apresentações relacionadas
							precauções; - Posologia e modo de usar - Reações adversas		
Não disponível	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2026	0272370/26-6	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	13/10/2026	Bula Paciente - <u>O que devo saber antes de usar este medicamento?</u> - <u>Dizeres legais</u> Bula Profissional - <u>Advertências e precauções</u> - <u>Dizeres legais</u>	VP/VPS	300 mg/10 mL 920 mg/23 mL

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde