

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

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).

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.

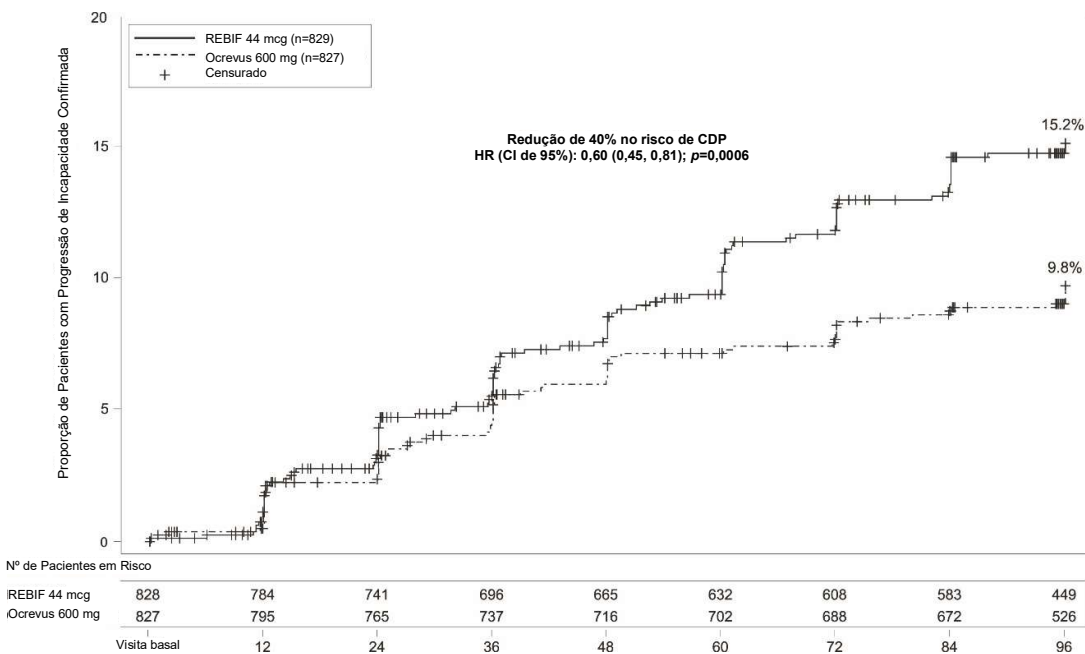
Tabela 1: Principais Desfechos Clínicos e de RMN em Pacientes com EMR do Estudo 1 e do Estudo 2

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.

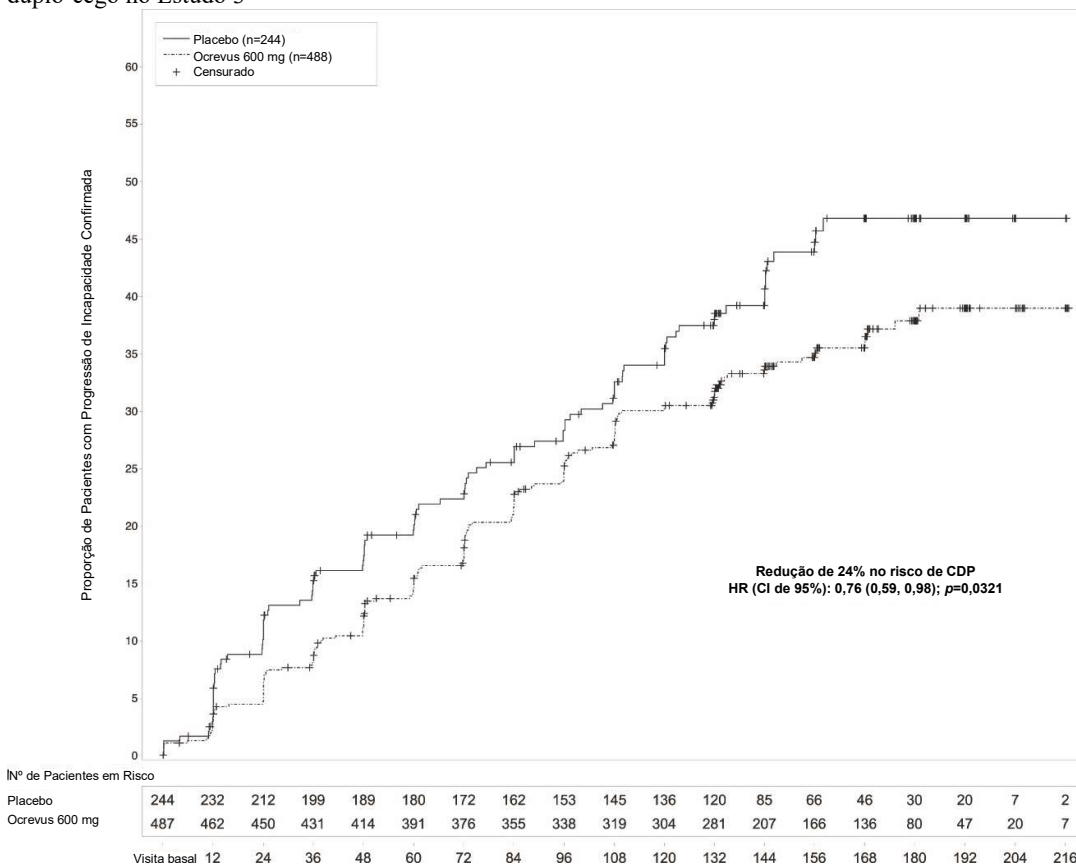
O Estudo 3 randomizou 488 pacientes para **Ocrevus**[®] e 244 para placebo; 21% dos pacientes tratados com **Ocrevus**[®] e 34% dos pacientes tratados com placebo não concluíram o estudo. Os dados demográficos e as características da doença na linha de base foram equilibrados entre os dois grupos de 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 com esclerose múltipla remitente-recorrente 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 dentro 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.

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.

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)

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 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

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 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. Não foram realizados estudos com outras formas de administração.

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

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**[®].

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, dispneia, 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 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.

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. acetaminofeno) 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

Uma proporção maior de pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentou infecções em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR, 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”). **Ocrevus**[®] não esteve associado a um aumento no risco de infecções sérias em pacientes com EM. Postergar a administração de **Ocrevus**[®] em pacientes com uma infecção ativa até que a infecção seja resolvida.

Infecções do trato respiratório

Uma proporção maior de pacientes tratados com **Ocrevus**[®] apresentou infecções do trato respiratório em comparação com pacientes que usaram REBIF ou placebo. Nos estudos de EMR, 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.

Herpes

Em estudos clínicos controlados por medicamento ativo (EMR), 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.

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A LMP é uma infecção oportunista do cérebro causada pelo vírus *John Cunningham* (JC) que normalmente ocorre somente em pacientes imunocomprometidos, e que geralmente leva à morte ou incapacidade severa. Embora nenhum caso de LMP tenha sido identificado nos estudos clínicos de **Ocrevus**[®], a infecção pelo vírus JC que resulta em LMP foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para EM e estava associada a alguns fatores de risco (ex. pacientes imunocomprometidos, politerapia com imunossuppressores). No primeiro sinal ou sintoma sugestivo de LMP, suspender **Ocrevus**[®] e realizar uma avaliação diagnóstica apropriada. Achados de RMN podem ser aparentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, evoluem durante dias a semanas, e incluem fraqueza progressiva de um lado do corpo ou membros desajeitados, distúrbio visual, e alterações no raciocínio, memória e orientação, levando à confusão e a alterações na personalidade.

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 imunossuppressores com outros imunossuppressores

Ao iniciar **Ocrevus**[®] após uma terapia imunossupressora ou ao iniciar uma terapia imunossupressora após **Ocrevus**[®], considerar o potencial de efeitos imunossuppressores 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**[®].

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”).

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) 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”).

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 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.

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

Não há dados sobre a presença de ocrelizumabe no leite humano, os efeitos no lactente, ou os efeitos do medicamento na produção de leite. Ocrelizumabe foi excretado no leite de macacas tratadas com ocrelizumabe. IgG humano é excretado no leite humano, e o potencial de absorção de ocrelizumabe para causar depleção de células B no bebê é desconhecido. Os benefícios da amamentação no desenvolvimento e na saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de **Ocrevus**[®] da mãe e com qualquer possível efeito adverso no lactente decorrente de **Ocrevus**[®] ou da condição subjacente materna.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem usar um contraceptivo efetivo enquanto estiverem recebendo **Ocrevus**[®] e por 6 meses após a última infusão de **Ocrevus**[®] (vide “Características Farmacológicas”).

Uso pediátrico

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

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 18 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

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%, até uma concentração final do medicamento de aproximadamente 1,2 mg/mL.

- Retirar 10 mL (300 mg) de **Ocrevus®** e injetar em 250 mL
- Retirar 20 mL (600 mg) de **Ocrevus®** e injetar em 500 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.

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”).

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 100 mg de metilprednisolona (ou um corticosteroide equivalente) administrado por via intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de cada infusão de **Ocrevus**[®] para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão (vide “Advertências e Precauções”). Pré-medicação com um anti-histamínico (ex.: difenidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusão de **Ocrevus**[®] para reduzir a frequência e a gravidade de reações à infusão.

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

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.
- Dose inicial: infusão intravenosa de 300 mg, seguida, duas semanas depois, por uma segunda infusão intravenosa de 300 mg.
- Doses subsequentes: infusão intravenosa única de 600 mg a cada 6 meses.
- Observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão (vide “Advertências e Precauções”).

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 3, opção 2) [vide itens “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”].

Tabela 3: Dose Recomendada, Velocidade da Infusão e Duração da Infusão para 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
	Infusão 2 (2 semanas depois)	300mg em 250mL	<ul style="list-style-type: none">• Máximo: 180 mL por hora• Duração: 2,5 horas ou mais
Doses Subsequentes (uma infusão a cada 6 meses ²)	<u>Opção 01</u> Infusão de aproximadamente 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
	<u>Opção 02</u> Infusão de aproximadamente 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”).

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 3. 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 3. 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 (< 18 anos) não foram estudadas.

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

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 4 resume as reações adversas que ocorreram nos estudos de EMR (Estudo 1 e Estudo 2).

Tabela 4: 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 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.

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 remitente-recorrente, 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 remitente-recorrente, 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 5 resume as reações adversas que ocorreram no estudo de EMPP (Estudo 3).

Tabela 5: 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.

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-medicamento (ADAs). Dos 1311 pacientes tratados com **Ocrevus®**, 12 (~1%) foram positivos para ADAs, dos quais 2 pacientes foram positivos para anticorpos neutralizantes. 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.

Infecções graves causadas pelo vírus do herpes foram identificadas durante o período pós-comercialização de **Ocrevus**[®].

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

- Reações à Infusão (vide “Advertências e Precauções”);
- Infecções (vide “Advertências e Precauções”);
- Malignidades (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.

MS – 1.0100.0666

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira – CRF-SP nº 32.252

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

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado 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 HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/03/2022.



V.014_Prof

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	Ítems 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 medicamentosas	VP/VPS	300 mg/10 mL

							- 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
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	VP/VPS	300 mg/10 mL

							precauções - Reações 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 modo de usar - Reações adversas	VPS	300 mg/10 mL
04/03/2022	Não disponível	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	28/06/2021	Bula Paciente Dizeres legais Bula Profissional Dizeres legais	VP/VPS	300 mg/10 mL

					BIOLÓGICO – Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária				
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

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