

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Pré-medicação para reações relacionadas com a perfusão

Antes de cada perfusão de ocrelizumab, tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e intensidade das RRP (ver secção 4.4, para medidas adicionais de minimização de RRP):

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

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

Posologia

Dose inicial

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

Doses subsequentes

As doses subsequentes de ocrelizumab são administradas numa única perfusão intravenosa de 600 mg a cada 6 meses (ver Tabela 1). A primeira dose subsequente de 600 mg deve ser administrada seis meses após a primeira perfusão da dose inicial.

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

Ajustes na perfusão em caso de RRP

RRP potencialmente fatais

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

RRP severas

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

RRP ligeiras a moderadas

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

Alterações da dose durante o tratamento

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

Não se recomendam reduções na dose.

Doses atrasadas ou esquecidas

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

Populações especiais

Adultos com mais de 55 anos de idade e idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

Tabela 1: Dose e esquema posológico

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

As soluções para perfusão intravenosa são preparadas por diluição do concentrado num saco de perfusão contendo 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio solução injetável, para uma concentração final de ocrelizumab de, aproximadamente, 1,2 mg/ml.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

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

4.3 Contraindicações

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

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

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

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

Antes da perfusão

Controlo de reações severas

Devem estar disponíveis recursos adequados para o controlo de reações severas, tais como RRP graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.

Hipotensão

Como sintoma de uma RRP, pode ocorrer hipotensão durante as perfusões. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos anti-hipertensores nas 12 horas anteriores e ao longo de cada perfusão. Não foram estudados doentes com história de insuficiência cardíaca congestiva (graus III e IV da *New York Heart Association*).

Pré-medicação

Os doentes têm de receber pré-medicação para reduzir a frequência e gravidade das RRP (ver secção 4.2.).

Durante a perfusão

Devem ser tomadas as seguintes medidas nos doentes que desenvolvam sintomas pulmonares severos, tais como broncospasmos ou exacerbações da asma:

- a perfusão tem de ser interrompida imediata e permanentemente;
- tem de ser administrado tratamento sintomático;

- o doente tem de ser monitorizado até que os sintomas pulmonares estejam resolvidos, uma vez que a melhoria inicial dos sintomas clínicos pode ser seguida de deterioração. Pode ser difícil distinguir hipersensibilidade de uma RRP, do ponto de vista clínico. Caso se suspeite de uma reação de hipersensibilidade durante a perfusão, esta tem de ser interrompida imediata e permanentemente (ver “Reações de hipersensibilidade” em baixo).

Após a perfusão

Os doentes devem ser observados durante, pelo menos, 1 hora após a conclusão da perfusão, relativamente a qualquer sintoma de RRP.

Os médicos devem alertar os doentes para a possibilidade de ocorrerem RRP nas 24 horas após a perfusão.

Para orientações sobre ajustes da perfusão em caso de RRP, ver secção 4.2.

Reações de hipersensibilidade

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

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

Infeção

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

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

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

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)

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

Os médicos devem estar atentos à presença de sinais e sintomas precoces de LEMP, os quais podem incluir qualquer novo início ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, dado que estes podem mimetizar a EM.

Caso se suspeite de LEMP, o tratamento com ocrelizumab tem de ser suspenso. Deve ponderar-se uma avaliação que inclua ressonância magnética (RMN), preferencialmente com contraste (comparada com a RMN antes do tratamento), teste confirmatório de ácido desoxirribonucleico (ADN) do JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR), e avaliações neurológicas repetidas. Caso se confirme LEMP, o tratamento tem de ser descontinuado permanentemente.

Reativação da Hepatite B

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

Seguindo as normas de orientação locais, deve ser realizada uma pesquisa do VHB em todos os doentes antes do início do tratamento. Os doentes com VHB ativo (isto é, com infeção ativa confirmada por resultados positivos nos testes de AgHBs e anti-HB) não devem ser tratados com ocrelizumab (ver secção 4.3). Os doentes com serologia positiva (isto é, negativos para os AgHBs e positivos para o anticorpo HB *core* (AcHBc+); portadores do VHB (positivos para o antígeno de superfície, AgHBs+) devem consultar um especialista em doenças hepáticas antes de iniciar o tratamento e devem ser monitorizados e controlados de acordo com os padrões médicos locais para prevenir a reativação da hepatite B.

Neutropenia tardia

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

Neoplasias malignas

Nos ensaios clínicos em doentes tratados com ocrelizumab, foi observado um número aumentado de neoplasias malignas (incluindo cancro da mama), comparativamente aos grupos controlo. A incidência encontrava-se dentro da taxa esperada para uma população com EM. Doentes com uma neoplasia maligna ativa conhecida não devem ser tratados com ocrelizumab (ver secção 4.3). Deve ser considerado o benefício-risco individual nos doentes com fatores de risco conhecidos para neoplasias malignas e nos doentes que estejam a ser ativamente monitorizados quanto à recorrência de doença maligna. Os doentes devem seguir as normas de orientação locais para o rastreio do cancro da mama.

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

Tratamento de doentes com compromisso imunitário grave

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

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

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

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

Vacinação

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

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

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

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

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

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

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

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

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Vacinação

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

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

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

Imunossupressores

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos enquanto recebem ocrelizumab e durante 12 meses após a última perfusão de ocrelizumab.

Gravidez

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

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais importantes e frequentemente notificadas foram as RRP (34,3%, 40,1 % na EMS e EMPP, respetivamente) e as infeções (58,5%, 72,2% na EMS e EMPP, respetivamente) (ver secção 4.4).

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas em ensaios clínicos e derivadas de notificações espontâneas encontram-se apresentadas na Tabela 2 abaixo. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência dentro de cada uma das Classes de Sistemas de Órgãos.

Tabela 2 Reações adversas

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

¹ Ver Descrição de reações adversas selecionadas

² Observado no contexto após comercialização - a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Nos ensaios para a EMS e EMPP, os sintomas associados a RRP incluíram, entre outros, prurido, erupção cutânea, urticária, eritema, afrontamento, hipotensão, pirexia, fadiga, cefaleia, tonturas, irritação orofaríngea, dor orofaríngea, dispneia, edema da faringe ou da laringe, náuseas, taquicardia. Nos ensaios controlados, não houve RRP fatais. Adicionalmente, no contexto após comercialização, os sintomas associados a RRP incluíram anafilaxia.

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

No ensaio clínico controlado por placebo (EMPP), as RRP foram as reações adversas mais frequentes no grupo de tratamento com ocrelizumab, com uma incidência global de 40,1% comparativamente a uma incidência de 25,5% no grupo placebo. A incidência das RRP foi maior durante a Dose 1, perfusão 1 (27,4%), e diminuiu com as doses subsequentes para <10%, na Dose 4. Uma maior proporção de doentes em cada grupo desenvolveu RRP com a primeira perfusão de cada dose comparativamente à segunda perfusão dessa dose. A maioria das RRP foram ligeiras a moderadas. Dos doentes tratados com ocrelizumab, 26,7% e 11,9% desenvolveram RRP ligeiras e moderadas, respetivamente, e 1,4% desenvolveram RRP severas. Não houve RRP potencialmente fatais. Ver secção 4.4.

Perfusão mais curta, alternativa, de doses subsequentes

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

Infeção

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

Infeções das vias respiratórias

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

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

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

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

Herpes

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

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

Anomalias laboratoriais

Imunoglobulinas

O tratamento com orelizumab resultou numa diminuição dos níveis totais de imunoglobulinas ao longo do período de controlo dos estudos, principalmente resultante da redução de IgM. Dados dos ensaios clínicos demonstraram uma associação entre a diminuição dos níveis de IgG (em menor grau da IgM ou IgA) e infeções graves.

Linfócitos

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

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

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

Neutrófilos

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

superior vs 1,3% no grupo placebo; aproximadamente 1% dos doentes no grupo de ocrelizumab teve neutropenia de Grau 4 vs 0% no grupo placebo.

A maioria das diminuições de contagens de neutrófilos foi transitória (observada apenas uma vez para um dado doente tratado com ocrelizumab) e de intensidade de Grau 1 (entre < LIN e 1500 células/mm³) e Grau 2 (entre 1000 e 1500 células/mm³). No geral, aproximadamente 1% dos doentes do grupo tratado com ocrelizumab apresentou neutropenia de grau 3 ou 4. Um doente com neutropenia de Grau 3 (entre 500 e 1000 células/mm³) e um doente com neutropenia de Grau 4 (<500 células/mm³) necessitaram de tratamento específico com um fator de estimulação de colónias de granulócitos e mantiveram o tratamento com ocrelizumab após a ocorrência. A neutropenia pode ocorrer vários meses após a administração de ocrelizumab (ver secção 4.4).

Outros

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA36.

Mecanismo de ação

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

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Esclerose múltipla com surtos (EMS)

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

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

Tabela 3 Desenho do estudo, características demográficas e iniciais

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

* Escala Expandida do Estado da Incapacidade

** Doentes que não tenham sido tratados com uma terapêutica modificadora da doença (MMD) nos 2 anos anteriores à aleatorização.

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

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

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

Endpoints	Estudo 1: WA21092 (OPERA I)		Estudo 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Endpoints clínicos				
Taxa anualizada de surtos (TAS) (endpoint primário) ⁸ Redução Relativa	0,156 46 % (p<0,0001)	0,292	0,155 47 % (p<0,0001)	0,290
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 12 semanas ³ Redução de risco (Análise combinada ¹) Redução de risco (Estudos individuais ²)	9,8% Ocrelizumab vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
	43 % (p=0,0139) ⁷		37 % (p=0,0169) ⁷	
Proporção de doentes com Progressão da Incapacidade Confirmada (CDP) após 24 semanas ³ Redução de risco (Análise combinada ¹) Redução de risco (Estudos individuais ²)	7,6% Ocrelizumab vs 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Proporção de doentes com Melhoria da Incapacidade Confirmada após, pelo menos, 12 semanas ⁴ Aumento Relativo (Análise combinada ¹) Aumento Relativo (Estudos individuais ²)	20,7% Ocrelizumab vs 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Proporção de doentes sem surtos nas 96 semanas ²	80,4% (p<0,0001)	66,7%	78,9% (p<0,0001)	64,3%
Proporção de doentes Sem Evidência de Atividade da Doença (NEDA) ⁵ Aumento relativo ²	48% 64% (p<0,0001)	29%	48% 89% (p<0,0001)	25%
Endpoints de RMN				
Número médio de lesões T1 captantes de gadolínio, por RMN Redução relativa	0,016 94% (p<0,0001)	0,286	0,021 95% (p<0,0001)	0,416
Número médio de lesões T2 hiperintensas, novas e/ou de volume aumentado, por exame de RMN Redução relativa	0,323 77% (p<0,0001)	1,413	0,325 83% (p<0,0001)	1,904
Porcentagem da alteração no volume cerebral desde a semana 24 à semana 96 Redução relativa na perda de volume cerebral	-0,572 22,8% (p=0,0042) ⁶	-0,741	-0,638 14,9% (p=0,0900)	-0,750

¹ Dados combinados prospectivamente a partir do Estudo 1 e 2

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

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

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

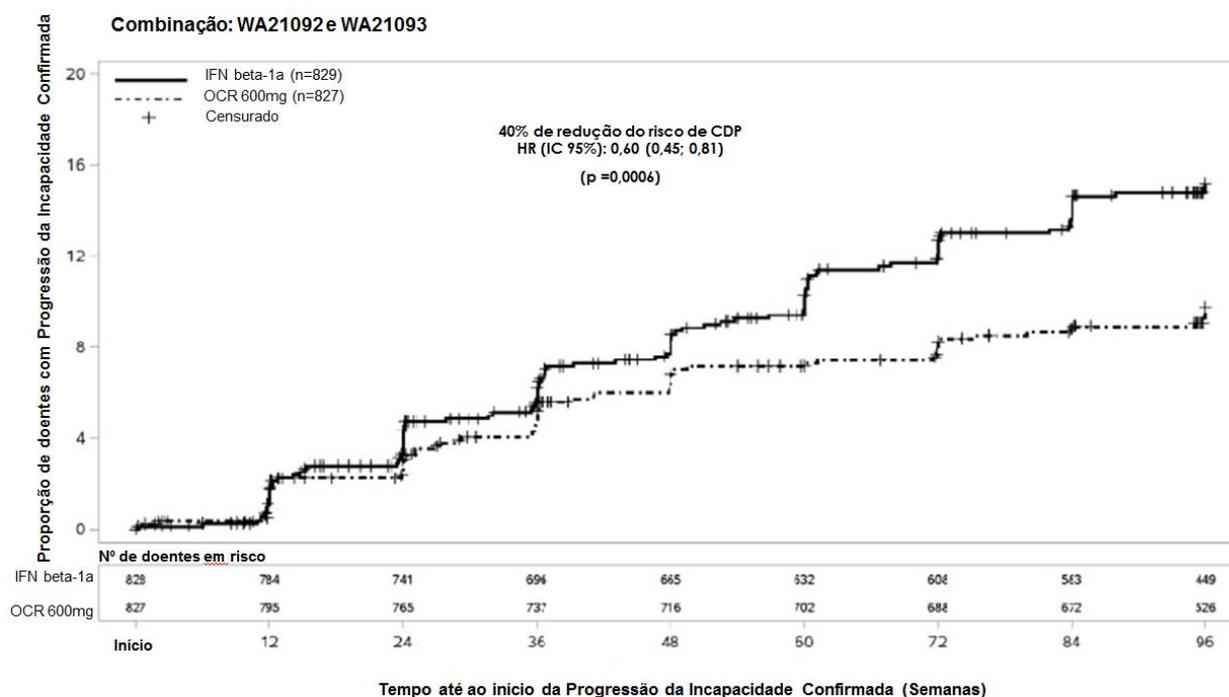
⁵ NEDA definida como a ausência de surtos definidos no protocolo, de CDP após 12 semanas e de qualquer atividade na RMN (quer sejam lesões T1 captantes de gadolínio ou lesões T2 novas ou de volume aumentado) durante todo o período de tratamento de 96 semanas. Resultados exploratórios baseados na população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

⁶ Valor de p não confirmatório; o procedimento de teste hierárquico foi interrompido antes de se atingir o endpoint.

⁷ Teste Log-rank

⁸ Surtos confirmados (acompanhados por uma alteração significativa da EDSS).

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



*Análise combinada pré-especificada dos estudos WA21092 e WA21093.

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

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

Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP)

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

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

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

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

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

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

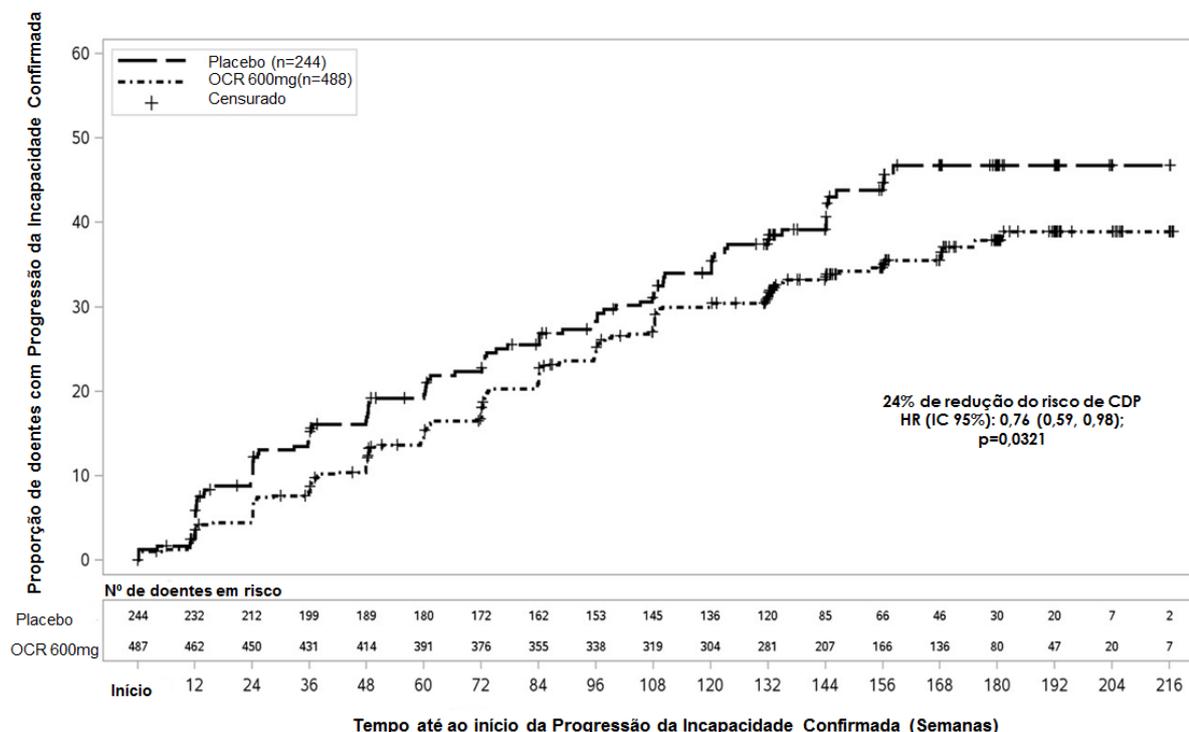
Os resultados deste estudo mostram que ocrelizumab atrasa significativamente a progressão da doença e reduz a deterioração na velocidade de marcha comparativamente ao placebo.

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

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

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

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



* Todos os doentes nesta análise tiveram um seguimento mínimo de 120 semanas. A análise primária tem por base todos os eventos acumulados.

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

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

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

Sub-estudo de perfusão mais curta

A segurança da perfusão mais curta de ocrelizumab (2 horas) foi avaliada num sub-estudo do Estudo MA30143 (Ensemble) de braço paralelo, controlado, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, prospetivo, em doentes com esclerose múltipla surto-remissão que não tinham recebido outros

tratamentos modificadores da doença. A primeira dose foi administrada como duas perfusões de 300 mg (600 mg no total), separadas por 14 dias. Os doentes foram aleatorizados a partir da segunda dose (dose 2 a 6) numa razão de 1:1, quer para o grupo da perfusão convencional com perfusão de ocrelizumab durante, aproximadamente, 3,5 horas a cada 24 semanas, ou para o grupo da perfusão mais curta, com perfusão de ocrelizumab durante, aproximadamente, 2 horas a cada 24 semanas. A aleatorização foi estratificada por região e pela dose com a qual cada doente foi inicialmente aleatorizado.

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

Imunogenicidade

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

Imunizações

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Em dois estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em macacas cinomolgo, a administração de ocrelizumab desde o dia 20 da gestação até, pelo menos, ao parto foi associada a glomerulopatia,

formação de folículos linfóides na medula óssea, inflamação renal linfoplasmocítica e diminuição da massa testicular na descendência. As doses maternas administradas nestes estudos resultaram em concentrações séricas máximas ($C_{máx}$) médias que eram 4,5 a 21 vezes superiores às antecipadas no contexto clínico.

Foram registados cinco casos de recém-nascidos moribundos, um atribuído à fraqueza devido a nascimento prematuro acompanhado por infeção bacteriana oportunista, outro devido a uma meningoencefalite infecciosa envolvendo o cerebelo do recém-nascido de uma progenitora com infeção bacteriana ativa (mastite) e três com evidência de icterícia e lesão hepática, com suspeita de etiologia viral, possivelmente um poliomavírus. O curso destas cinco infeções confirmadas ou suspeitas poderá ter sido influenciado pela depleção de linfócitos B. Detetou-se que os recém-nascidos descendentes de animais maternos expostos a ocrelizumab apresentaram depleção das populações de linfócitos B durante o período pós-natal. Durante o período de amamentação, foram detetados níveis quantificáveis de ocrelizumab no leite (aproximadamente 0,2% dos níveis séricos mínimos no estado estacionário).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio trihidratado (E 262)
Ácido acético glacial
Trealose dihidratada
Polissorbato 20 (E 432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Solução diluída para perfusão intravenosa

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

Do ponto de vista microbiológico, a perfusão preparada deve ser utilizada de imediato. Se não for utilizada imediatamente, o tempo e condições de armazenamento anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2-8°C e subsequentemente a 8 horas à temperatura ambiente, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro Tipo I incolor).

Embalagem de 1 ou 2 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para diluição

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

O medicamento destina-se a uma utilização única.

Não utilize o concentrado se estiver descolorado ou se o concentrado contiver partículas estranhas (ver secção 3).

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

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

Antes do início da perfusão intravenosa, o conteúdo do saco de perfusão deve estar à temperatura ambiente.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/17/1231/001

EU/1/17/1231/002

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

Data da primeira autorização: 8 de janeiro de 2018

Data da última renovação: 21 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

30 de março de 2023

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão
ocrelizumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

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

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

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

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

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemanha

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

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

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

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

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão
ocrelizumab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/ 10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ocrevus 300 mg concentrado para solução para perfusão ocrelizumab

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ocrevus e para que é utilizado

O que é Ocrevus

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

Para que é utilizado Ocrevus

Ocrevus é utilizado para tratar adultos com:

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

O que é a Esclerose Múltipla

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

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

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

Como atua Ocrevus

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

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

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

Não lhe pode ser administrado Ocrevus:

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

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

Advertências e precauções

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

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

Efeito no sistema imunitário:

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

Reações relacionadas com a perfusão

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

Infeções

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

Vacinação

- Informe o seu médico se lhe administraram recentemente alguma vacina ou se poderá ser-lhe administrada uma vacina em breve.
- Enquanto estiver a ser tratado com Ocrevus, não lhe devem ser administradas vacinas “vivas” ou “vivas atenuadas” (por exemplo, a BCG para a tuberculose ou vacinas contra a febre amarela).
- O seu médico pode recomendar que lhe seja administrada a vacina da gripe sazonal.
- O seu médico irá verificar se necessita de alguma vacina antes de iniciar o tratamento com Ocrevus. Qualquer vacina deve ser administrada, pelo menos, 6 semanas antes de começar o tratamento com Ocrevus.

Crianças e adolescentes

Ocrevus não se destina a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto é devido a ainda não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ocrevus

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

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

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

Gravidez

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Isto porque Ocrevus pode atravessar a placenta e afetar o seu bebé.
- Não utilize Ocrevus se estiver grávida, a não ser que tenha discutido isto com o seu médico. O seu médico irá ponderar o benefício de utilizar Ocrevus face ao risco para o seu bebé.
- Fale com o seu médico antes de vacinar o seu bebé.

Contraceção para mulheres

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

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Ocrevus contém sódio

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

3. Como é administrado Ocrevus

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

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

Medicamentos que irá receber antes de lhe ser administrado Ocrevus

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

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

Que quantidade e com que frequência lhe será administrado Ocrevus

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

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

Como é administrado Ocrevus

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

Se falhar uma perfusão de Ocrevus

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

Se parar o tratamento com Ocrevus

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com Ocrevus:

Efeitos indesejáveis graves:

Reações relacionadas com a perfusão

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

Infeções

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

Algumas delas podem ser graves.

- **Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se reparar em qualquer um destes sinais de infeção:**
 - febre ou arrepios
 - tosse que não passa
 - herpes (tais como ferida por herpes, zona ou lesões genitais)

Outros efeitos indesejáveis:

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Ocrevus

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ocrevus

- A substância ativa é o ocrelizumab. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de ocrelizumab em 10 ml, numa concentração de 30 mg/ml.
- Os outros componentes são o acetato de sódio trihidratado (ver Secção 2 “Ocrevus contém sódio”), ácido acético glacial, trealose dihidratada, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Ocrevus e conteúdo da embalagem

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Portugal

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

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2022.

Outras fontes de informação

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

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

Para mais informações, ler o RCM.

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

Posologia

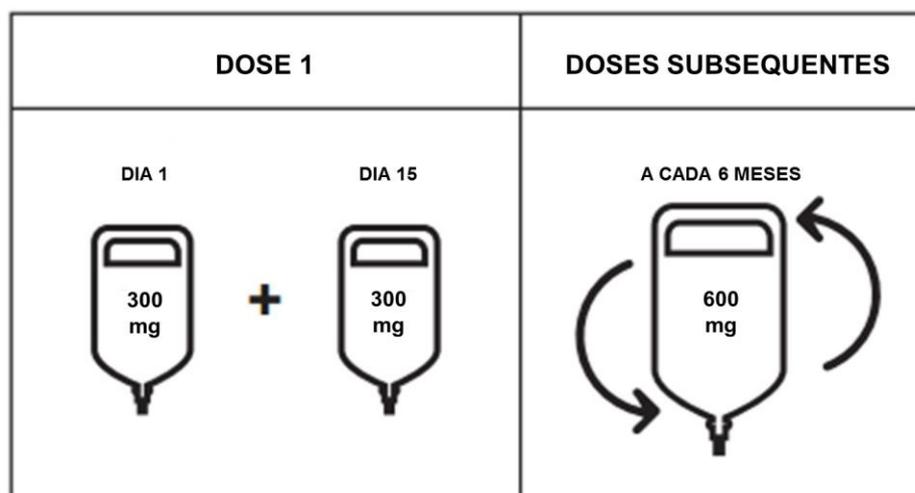
- Dose inicial

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

- Doses subsequentes

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

Figura 1: Dose e esquema posológico de Ocrevus



Controlo de RRP antes da perfusão

- O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde experiente, com acesso a suporte médico apropriado para controlar reações severas, tais como reações relacionadas com a perfusão (RRP) graves, reações de hipersensibilidade e/ou reações anafiláticas.
- Pré-medicação para RRP
Antes de cada perfusão de ocrelizumab, tem de ser administrada a seguinte pré-medicação para reduzir a frequência e intensidade das RRP:
 - 100 mg de metilprednisolona intravenosa (ou um equivalente), aproximadamente 30 minutos antes de cada perfusão;
 - anti-histamínico aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão;Adicionalmente, também poderá ser considerada a pré-medicação com um antipirético (por exemplo, paracetamol), aproximadamente 30-60 minutos antes de cada perfusão.

- Durante a perfusão, pode ocorrer hipotensão como sintoma de RRP. Por conseguinte, deve ponderar-se a suspensão de tratamentos anti-hipertensores nas 12 horas anteriores e ao longo de cada perfusão de Ocrevus. Não foram estudados doentes com história de insuficiência cardíaca congestiva (graus III e IV da *New York Heart Association*).

Instruções para diluição

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

Modo de administração

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

Tabela 1: Dose e esquema posológico

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

Controlo de RRP durante e após a perfusão

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

Durante a perfusão

- Ajustes na perfusão em caso de RRP

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

RRP potencialmente fatais

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

RRP severas

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

RRP ligeiras a moderadas

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

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

Após a perfusão

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

Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Solução diluída para perfusão intravenosa

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

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