

## PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ZINBRYTA® de manera segura y eficaz. Consulte la ficha técnica completa de ZINBRYTA.

ZINBRYTA (daclizumab) inyección, para uso subcutáneo  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016

**ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO, INCLUYENDO HEPATITIS AUTOINMUNE y OTROS TRASTORNOS INMUNOMEDIADOS**  
Consulte el recuadro de advertencias completo en la ficha técnica completa.

### **Daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune**

- ZINBRYTA puede causar daño hepático grave, incluyendo hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática. Han ocurrido casos mortales. Obtenga los niveles de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar tratamiento con ZINBRYTA. Monitoree y evalúe los niveles de transaminasas y bilirrubina mensualmente y hasta 6 meses después de la última dosis (2.3, 2.4, 5.1).
- ZINBRYTA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática preexistentes (4, 5.1).

### **Otros trastornos inmunomediados**

- Con el uso de ZINBRYTA se pueden presentar trastornos inmunomediados, incluyendo reacciones cutáneas, adenopatía, colitis inmunomediada y otros trastornos inmunomediados (5.2).

Estas afecciones podrían requerir tratamiento con corticoesteroides sistémicos o medicamentos inmunodepresores (5.1, 5.2).

ZINBRYTA se encuentra disponible solamente a través de un programa de distribución restringido llamado Programa REMS de ZINBRYTA (5.3).

## CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de advertencias	08/2017
Advertencias y precauciones, daño hepático (5.1)	08/2017
Advertencias y precauciones, trastornos inmunomediados (5.2)	08/2017
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INFECCIONES (5.5)	08/2017

## INDICACIONES Y USO

ZINBRYTA es un anticuerpo inhibidor de los receptores de la interleucina 2 que se indica para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM). Debido a su perfil de seguridad, el uso de ZINBRYTA generalmente se debe reservar para los pacientes que han tenido una respuesta insuficiente a dos o más medicamentos indicados para el tratamiento de la EM. (1)

## DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada: 150 miligramos una vez al mes (2.1)
- Solo para uso subcutáneo (2.1)
- Enseñe a los pacientes la técnica adecuada de autoadministración (2.2)
- Realice análisis clínicos al inicio y en intervalos periódicos para monitorizar en busca de signos tempranos de posibles reacciones adversas graves (2.3, 2.4).

## FICHA TÉCNICA COMPLETA: ÍNDICE\*

### ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO, INCLUYENDO HEPATITIS AUTOINMUNE Y OTROS TRASTORNOS INMUNOMEDIADOS

#### 1 INDICACIONES Y USO

#### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la dosis
- 2.2 Instrucciones importantes para la administración
- 2.3 Evaluación antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA
- 2.4 Análisis clínicos y monitoreo para evaluar la seguridad después de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA

#### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

#### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Daño hepático
- 5.2 Trastornos inmunomediados
- 5.3 Programa REMS de ZINBRYTA
- 5.4 Hipersensibilidad aguda
- 5.5 Infecciones
- 5.6 Depresión y suicidio

#### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

#### 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Medicamentos hepatotóxicos

## FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: solución de 150 mg/mL en un autoinyector precargado de dosis única (3)
- Inyección: solución de 150 mg/mL en una jeringa precargada de dosis única (3)

## CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad o disfunción hepática preexistente, incluyendo ALT o AST por lo menos 2 veces el LSN (4)
- Antecedentes de hepatitis autoinmune u otra enfermedad autoinmune que afecte al hígado (4)
- Antecedentes de hipersensibilidad al daclizumab o a cualquier otro componente de la formulación (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad: Riesgo de anafilaxia y angioedema. Descontinúe y no reinicie ZINBRYTA si se produce anafilaxia u otras reacciones alérgicas (5.4)
- Infecciones: Mayor riesgo de infecciones. Si se presenta una infección grave, considere la suspensión del tratamiento con ZINBRYTA hasta que se resuelva la infección (5.5)
- Depresión y suicidio: Advierta a los pacientes que notifiquen de inmediato los síntomas de depresión o las ideas de suicidio a su proveedor de atención médica. Considere discontinuar el tratamiento si se presenta depresión intensa o ideas de suicidio (5.6)

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$  y una incidencia  $\geq 2\%$  más alta que con el tratamiento comparativo) notificadas para ZINBRYTA fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, erupción cutánea, influenza, dermatitis, dolor orofaríngeo, bronquitis, eccema y adenopatías en comparación con AVONEX; e infección de las vías respiratorias altas, depresión, erupción cutánea, faringitis y aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT) en comparación con el placebo (6.1)

**Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-800-456-2255 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Fármacos hepatotóxicos: Evalúe la posibilidad de un mayor riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante (7.1)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA ORIENTAR AL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 08/2017

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deficiencia hepática

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación
- 16.3 Instrucciones para la eliminación

## 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa.

*This is a courtesy Spanish translation. For prescribing decisions, please refer to official approved labeling. Esta es una traducción al español de cortesía. En caso de decisiones relativas a la prescripción, consulte la ficha técnica oficial aprobada.*

## FICHA TÉCNICA COMPLETA

### **ADVERTENCIA: DAÑO HEPÁTICO INCLUYENDO HEPATITIS AUTOINMUNE y OTROS TRASTORNOS INMUNOMEDIADOS**

- **Daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune**

ZINBRYTA puede causar daño hepático grave, incluyendo hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática. Han ocurrido casos mortales. El daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática aguda, puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con ZINBRYTA, y se han notificado casos hasta 5 meses después de la última dosis de ZINBRYTA.

ZINBRYTA está contraindicado en pacientes con enfermedad o disfunción hepática preexistente [*consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

Antes de iniciar el tratamiento con ZINBRYTA, obtenga los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y de bilirrubina [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

Evalúe los niveles de transaminasas y de bilirrubina total mensualmente y antes de la siguiente dosis de ZINBRYTA. Haga un seguimiento de los niveles de transaminasas y de la bilirrubina total mensualmente durante los 6 meses posteriores a la última dosis de ZINBRYTA. En caso de una elevación de las transaminasas o la bilirrubina total, podría ser necesario interrumpir o discontinuar el tratamiento [*consulte Dosis y administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

- **Otros trastornos inmunomediados**

Además de la hepatitis autoinmune, los pacientes tratados con ZINBRYTA pueden presentar diversos trastornos inmunomediados, incluyendo reacciones cutáneas, adenopatías, colitis inmunomediada y otras afecciones graves. En general, se observaron trastornos inmunomediados graves en el 5 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

- Si un paciente presenta un trastorno inmunomediado grave, considere interrumpir ZINBRYTA y refiera al paciente a un especialista para obtener una evaluación diagnóstica exhaustiva y el tratamiento correspondiente.

Algunos pacientes necesitaron tratamiento con corticoesteroides sistémicos u otros inmunodepresores para la hepatitis autoinmune u otros trastornos inmunomediados, y continuaron con dicho tratamiento después de recibir la última dosis de ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Debido a los riesgos de daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune, y otros trastornos inmunomediados, ZINBRYTA solo está disponible a través de un programa restringido conforme a una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) denominado Programa REMS de ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

## **1 INDICACIONES Y USO**

ZINBRYTA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM). Debido a su perfil de seguridad, el uso de ZINBRYTA generalmente se debe reservar para los pacientes que tienen una respuesta insuficiente a dos o más medicamentos indicados para el tratamiento de la EM.

## **2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Información sobre la dosis**

La dosis recomendada de ZINBRYTA es 150 miligramos mediante inyección subcutánea una vez al mes [*consulte Dosis y administración (2.3, 2.4)*].

Indique al paciente que se inyecte una dosis omitida lo antes posible, pero no más tarde de dos semanas después. Después de dos semanas, debe saltar la dosis omitida y administrarse la siguiente dosis programada. Se debe administrar solo una dosis a la vez.

### **2.2 Instrucciones importantes para la administración**

ZINBRYTA es solo para uso subcutáneo.

Enseñe a los pacientes la técnica apropiada para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas con el autoinyector o la jeringa precargados.

Treinta minutos antes de administrar la inyección, se debe sacar ZINBRYTA del refrigerador para que el medicamento se ponga a temperatura ambiente. No se deben usar fuentes externas de calor, como agua caliente, para entibiar ZINBRYTA. No se debe volver a colocar ZINBRYTA en el refrigerador después de que se encuentre a temperatura ambiente [*consulte Presentación/Almacenamiento y manipulación (16.2)*].

Antes de la administración, se deben inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en busca de partículas y cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan. ZINBRYTA es una solución de incolora a ligeramente amarilla, y de transparente a ligeramente opalescente. No use ZINBRYTA si el líquido está turbio o contiene partículas visibles.

Los lugares para inyección son el muslo, el abdomen y la parte posterior del brazo.

Use cada autoinyector o jeringa precargados una sola vez y luego colóquelos en un recipiente para objetos punzocortantes para eliminarlos según las pautas de la localidad [*consulte Presentación/Almacenamiento y manipulación (16.3)*].

### **2.3 Evaluación antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA**

#### Evaluación hepática

Antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA, obtenga y evalúe lo siguiente:

- Niveles de transaminasas séricas (alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST)) y bilirrubina total. Comenzar el tratamiento con ZINBRYTA está contraindicado en pacientes con enfermedad o disfunción hepática preexistente, incluyendo

niveles de ALT y AST por lo menos 2 veces por encima del LSN [*consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### Evaluación en busca de tuberculosis y otras infecciones

- Antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA, evalúe a los pacientes que tengan un riesgo elevado de tener infección por tuberculosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]. En el caso de los pacientes con resultados positivos en las pruebas de tuberculosis, trate la tuberculosis según las pautas médicas habituales antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA.
- Evite comenzar el tratamiento con ZINBRYTA en pacientes con tuberculosis u otra infección grave activa [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA, realice pruebas a los pacientes para detectar hepatitis B y C. ZINBRYTA está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática preexistente [*consulte Contraindicaciones (4)*].

#### Vacunas

Dado que no se recomienda aplicar vacunas con microbios vivos durante el tratamiento ni por hasta 4 meses después de discontinuar el tratamiento, considere aplicar cualquier vacuna con microbios vivos que sea necesaria antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

## **2.4 Análisis clínicos y monitoreo para evaluar la seguridad después de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA**

Realice los siguientes análisis clínicos en intervalos periódicos para monitorizar en busca de signos tempranos de posibles reacciones adversas graves:

#### Pruebas hepáticas

Evalúe los niveles de transaminasa y de bilirrubina total mensualmente y antes de la siguiente dosis de ZINBRYTA. Haga seguimiento de los niveles de transaminasas y de la bilirrubina total mensualmente durante los 6 meses posteriores a la última dosis de ZINBRYTA. Como se muestra en la tabla 1, se recomienda interrumpir o discontinuar el tratamiento con ZINBRYTA para manejar ciertas alteraciones en las pruebas hepáticas [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

**Tabla 1: Modificación del tratamiento con ZINBRYTA en el caso de alteraciones en las pruebas hepáticas**

<b>Aumento de las transaminasas y/o la bilirrubina total</b> <i>[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	
<b>Valores analíticos</b>	<b>Recomendaciones</b>
ALT o AST 5 veces por encima del LSN O Bilirrubina total más de 2 veces el LSN O ALT o AST mayor de o igual a 3 veces, pero menos de 5 veces, el LSN y bilirrubina total mayor de 1.5 veces, pero menos de 2 veces, el LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa el tratamiento con ZINBRYTA e investigue otras causas de los valores analíticos alterados.</li> <li>• Si no se detectan otras causas, descontinúe el uso de ZINBRYTA.</li> <li>• Si se detectan otras causas, reevalúe el perfil global de riesgo-beneficio de ZINBRYTA en el paciente y considere si debe reanudar el tratamiento con ZINBRYTA cuando los valores de AST y ALT estén por debajo de 2 veces el LSN y la bilirrubina total esté por debajo de o en el LSN.</li> </ul>

En estudios clínicos, había que descontinuar permanentemente el tratamiento si el paciente tenía alteraciones de las pruebas hepáticas que llevaban a suspender el tratamiento del estudio durante por lo menos 8 semanas consecutivas.

ALT = alanina-aminotransferasa, AST = aspartato-aminotransferasa, LSN = límite superior de la normalidad

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Inyección: solución de 150 mg/mL en un autoinyector precargado de dosis única.

Inyección: solución de 150 mg/mL en una jeringa precargada de dosis única.

ZINBRYTA es una solución de incolora a ligeramente amarilla, y de transparente a ligeramente opalescente, estéril y sin conservantes.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

ZINBRYTA está contraindicado en pacientes con:

- Enfermedad o disfunción hepática preexistente, incluyendo niveles de ALT o AST de por lo menos 2 veces el LSN, dado que ZINBRYTA podría empeorar la disfunción hepática existente *[consulte Dosis y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Antecedentes de hepatitis autoinmune u otra enfermedad autoinmune que afecte al hígado *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Antecedentes de hipersensibilidad al daclizumab o a cualquier otro componente de la formulación. El uso en dichos pacientes podría provocar anafilaxia o hipersensibilidad multiorgánica potencialmente mortal *[consulte Advertencias y precauciones (5.4)]*.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Daño hepático

ZINBRYTA puede causar daño hepático grave, incluyendo hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática. Han ocurrido casos mortales. En estudios controlados, ocurrió daño hepático grave relacionado con el medicamento en el 0.7 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 0.4 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 1.0 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con ningún daño presentado en los pacientes que recibieron el placebo (estudio 2). Entre todos los estudios clínicos (controlados y sin enmascaramiento), ocurrió daño hepático grave relacionado con el medicamento en el 1.7 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA, al hacer monitoreo mensual de las transaminasas y la bilirrubina total. La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a daño hepático relacionado con el medicamento fue del 5 % en los pacientes tratados con ZINBRYTA y del 4 % en los pacientes tratados con AVONEX.

Entre todos los estudios clínicos (controlados y sin enmascaramiento), al 0.3 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA se les diagnosticó hepatitis autoinmune. Se produjo un caso mortal de hepatitis autoinmune con insuficiencia hepática aguda en un paciente en el que se reinició ZINBRYTA después de un período planificado de 6 meses de interrupción del tratamiento. Posteriormente, dicho paciente recibió dos dosis de ZINBRYTA en presencia de niveles persistentes de alanina-aminotransferasa (ALT) de más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

Otro caso de insuficiencia hepática aguda ocurrió en un paciente que recibía ZINBRYTA después de la comercialización; el caso se presentó después de 4 dosis de ZINBRYTA y desembocó en un trasplante y la muerte. El paciente tenía niveles normales de transaminasas séricas y bilirrubina total 6 días antes de la última administración de ZINBRYTA. El paciente también recibía tratamiento concomitante con otro fármaco que se ha demostrado que se asocia a daño hepático [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

#### Aumentos de las transaminasas y la bilirrubina total

La incidencia de los aumentos de las transaminasas hepáticas fue mayor en los pacientes que usaron ZINBRYTA que en los que usaron AVONEX o un placebo. La incidencia de aumentos de ALT o AST por encima de 5 veces el LSN fue del 6 % en los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 3 % en los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y del 4 % en los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 1 % en los pacientes que recibieron un placebo (estudio 2). Menos del 1 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA tuvieron valores de ALT o AST por encima de 20 veces el LSN. Aumentos de las transaminasas hepáticas de por lo menos 3 veces el LSN combinados con aumento de la bilirrubina de por lo menos 2 veces el LSN y de la fosfatasa alcalina de menos de 2 veces el LSN ocurrieron en el 0.7 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 0.1 % de los pacientes tratados con AVONEX. En los estudios clínicos, los aumentos de las transaminasas séricas se produjeron durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis de ZINBRYTA.

#### Monitoreo

La detección precoz del aumento de las enzimas hepáticas podría disminuir el riesgo de que se presente un desenlace clínico grave. Antes de iniciar el tratamiento con ZINBRYTA, obtenga los

niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y de bilirrubina total [*consulte Contraindicaciones (4)*].

Evalúe los niveles de transaminasa y de bilirrubina total mensualmente y antes de la siguiente dosis de ZINBRYTA. Haga un seguimiento de los niveles de transaminasas y de la bilirrubina total mensualmente durante los 6 meses posteriores a la última dosis de ZINBRYTA.

Los cambios en el tratamiento se recomiendan en función de los valores de transaminasas séricas y bilirrubina total [*consulte Dosis y administración (2.4)*].

Se puede presentar insuficiencia hepática en cualquier momento durante el tratamiento con ZINBRYTA, incluso si el monitoreo mensual de las enzimas hepáticas muestra valores normales antes de cada dosis. Se ha notificado daño hepático hasta 5 meses después de la última dosis de ZINBRYTA. Algunos casos de daño hepático podrían asociarse a fiebre, erupción cutánea u otros trastornos inmunomediados.

Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de daño hepático. Si un paciente presenta signos o síntomas clínicos que sugieren disfunción hepática (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura sin explicación), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con ZINBRYTA, según corresponda.

Se debe evaluar a los pacientes con aumentos prolongados de las transaminasas séricas en busca de otras posibles causas, como infección, y se debe referir al paciente a un especialista [*consulte Dosis y administración (2.4)*]. Descontinúe ZINBRYTA si se sospecha hepatitis autoinmune. Podría ser necesario administrar tratamiento para la hepatitis con corticoesteroides sistémicos y otros inmunodepresores. Algunos pacientes podrían necesitar tratamiento inmunodepresor a largo plazo.

#### Riesgo de daño hepático con el uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos

Se debe tener precaución al usar medicamentos hepatotóxicos, incluyendo los productos de venta sin receta, de manera concomitante con ZINBRYTA. De igual forma, sopesese detalladamente la necesidad de usar productos a base de hierbas o suplementos alimenticios que puedan producir hepatotoxicidad [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

## **5.2 Trastornos inmunomediados**

El tratamiento con ZINBRYTA aumenta el riesgo de trastornos inmunomediados, incluyendo trastornos autoinmunes como hepatitis autoinmune. Entre todos los estudios clínicos (controlados y sin enmascaramiento), los trastornos inmunomediados se presentaron en el 28 % de los pacientes en tratamiento con ZINBRYTA; los más frecuentes fueron reacciones cutáneas y adenopatía. En el estudio con control activo (estudio 1), los trastornos inmunomediados se observaron en el 32 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 12 % de los pacientes tratados con AVONEX. En el estudio 1, los trastornos inmunomediados graves se observaron en el 4 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con menos del 1 % de los pacientes tratados con AVONEX. En el estudio controlado con placebo (estudio 2), los trastornos inmunomediados se observaron en el 13 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con el placebo. En el estudio 2, los trastornos inmunomediados graves se observaron en el 0.5 % de los pacientes tratados con

ZINBRYTA y en el 0.5 % de los pacientes tratados con el placebo. En algunos casos, los pacientes tuvieron trastornos que se presentaron de manera simultánea o secuencial mientras usaban ZINBRYTA.

Algunos pacientes necesitaron procedimientos invasivos para el diagnóstico (p. ej., colonoscopia, biopsia hepática, biopsia renal, biopsia pulmonar), hospitalización para recibir rehidratación o transfusión de sangre, o tratamiento prolongado con corticoesteroides sistémicos o inmunodepresores. Algunos de estos eventos no se resolvieron después de haber interrumpido ZINBRYTA durante el seguimiento del estudio.

Los médicos recetadores deben estar atentos a trastornos inmunomediados durante el tratamiento. En el caso de sospecha de trastornos inmunomediados, obtenga una evaluación adecuada para confirmar el origen o para excluir otras causas. Si un paciente presenta un trastorno inmunomediado grave, considere interrumpir ZINBRYTA y refiera al paciente al especialista indicado para mayor evaluación y tratamiento.

#### Reacciones cutáneas

ZINBRYTA causa reacciones cutáneas. En estudios clínicos, las reacciones cutáneas ocurrieron en el 37 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 19 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 18 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 13 % de los pacientes que recibieron un placebo (estudio 2). Las reacciones cutáneas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento con ZINBRYTA. En estudios clínicos, se presentaron erupciones cutáneas en el 11 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 4 % de los pacientes tratados con AVONEX y en el 7 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 3 % de los pacientes que recibieron un placebo. La dermatitis ocurrió con más frecuencia en pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con los pacientes tratados con AVONEX o los pacientes que recibían un placebo, y se observó eccema con más frecuencia en los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con los pacientes tratados con AVONEX [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Ocurrieron procesos psoriásicos en el 2 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 0.3 % de los pacientes tratados con AVONEX. También se observaron casos de fotosensibilidad.

Ocurrieron reacciones cutáneas graves en el 2 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 0.1 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 1 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron un placebo (estudio 2). Se produjo una muerte a consecuencia de complicaciones infecciosas tras una reacción cutánea grave. En pacientes con antecedentes de afecciones cutáneas, incluyendo eccema o psoriasis, el uso de ZINBRYTA puede exacerbar dichas afecciones. Además de los casos graves de dermatitis, eccema, psoriasis y erupciones debidas a medicamentos, en los estudios clínicos de ZINBRYTA se presentaron casos de eritema multiforme, eritema nodular, exantema exfoliativo y úlceras bucales. El tratamiento de las reacciones cutáneas incluyó tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos o con inmunodepresores, como el tacrolimus. En los estudios clínicos, la interrupción debido a reacciones cutáneas fue del 4 % en pacientes tratados con ZINBRYTA. La resolución de las erupciones cutáneas tomó un promedio de 3 meses; algunas seguían sin resolverse al momento de la última evaluación.



Si un paciente presenta un exantema inflamatorio o difuso grave, se recomienda que un dermatólogo evalúe al paciente antes de la siguiente dosis de ZINBRYTA. Descontinuar ZINBRYTA podría ser adecuado.

#### Adenopatía

ZINBRYTA aumenta la incidencia de adenopatías. En estudios controlados, la adenopatía o linfadenitis ocurrió en el 6 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 1 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 2 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron el placebo (estudio 2). La aparición de adenopatía o linfadenitis se produjo a lo largo del período de tratamiento. Algunos de los eventos graves relacionados con adenopatía o linfadenitis fueron infecciones, neoplasia benigna de las glándulas salivales, reacciones cutáneas, trombocitopenia y cambios pulmonares intersticiales [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]. La mayoría de los casos se resolvieron, ya fuera que se continuara o no el tratamiento con ZINBRYTA, y la resolución tomó un promedio de 3 meses. El 0.6 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA descontinuaron el tratamiento debido a las adenopatías.

Se sometió a algunos pacientes con adenopatías a una biopsia diagnóstica. En caso de que se piense en la posibilidad de hacer una biopsia de ganglios linfáticos, un especialista debe llevar a cabo una evaluación diagnóstica completa.

#### Anemia hemolítica autoinmune

Entre todos los estudios clínicos (controlados y sin enmascaramiento), menos del 1 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA presentaron anemia hemolítica autoinmune. En la mayoría de los casos, la anemia hemolítica autoinmune se resolvió al descontinuar el tratamiento con ZINBRYTA, con el uso de corticoesteroides u otro inmunodepresor, y con transfusiones sanguíneas. Si un paciente presenta signos o síntomas de anemia hemolítica autoinmune (p. ej., palidez, cansancio, orina oscura, ictericia, disnea), considere descontinuar el tratamiento con ZINBRYTA y referir al paciente al especialista apropiado para mayor evaluación y tratamiento.

#### Colitis inmunomediada

Se informó de un aumento en la incidencia de colitis grave (menos del 1 %) en pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con ningún paciente tratado con AVONEX o el placebo en estudios clínicos. Los casos han incluido informes de colitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria intestinal, proctitis y proctocolitis. Considere descontinuar el tratamiento con ZINBRYTA y referir a un especialista a los pacientes que presenten síntomas de colitis (p. ej., dolor abdominal, fiebre, diarrea prolongada, heces sanguinolentas).

#### Otros trastornos inmunomediados

Con el uso de ZINBRYTA, se ha presentado una gran variedad de trastornos inmunomediados, algunos graves. Estos incluyen reacciones inflamatorias de un solo órgano o sistémicas con afectación de múltiples órganos [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Algunos de estos casos requirieron tratamiento con corticoesteroides sistémicos u otros inmunodepresores. En algunos casos, la resolución tomó varios meses después de la última dosis de ZINBRYTA y otros no se habían resuelto incluso varios meses después de descontinuar el tratamiento con ZINBRYTA, según lo notificado al momento del último seguimiento.

En el caso de sospecha de trastornos inmunomediados, obtenga una evaluación adecuada para confirmar el origen o para excluir otras causas. Si un paciente presenta un trastorno inmunomediado grave, considere interrumpir ZINBRYTA y refiera al paciente al especialista indicado para mayor evaluación y tratamiento.

### **5.3 Programa REMS de ZINBRYTA**

Debido a los riesgos de daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune, y otros trastornos inmunomediados, ZINBRYTA solo está disponible a través de un programa restringido conforme a una Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) denominado Programa REMS de ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Entre los requisitos notables del programa REMS de ZINBRYTA REMS están los siguientes:

- Los médicos recetadores deben inscribirse y completar una capacitación para estar certificados con el programa.
- Los pacientes deben inscribirse en el programa y cumplir con los requisitos de monitoreo continuo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].
- Las farmacias deben estar certificadas con el programa y solo despacharle a los pacientes que estén autorizados para recibir ZINBRYTA.

Mayor información, incluyendo una lista de las farmacias y distribuidores habilitados, se puede obtener llamando al 1-800-456-2255

### **5.4 Hipersensibilidad aguda**

ZINBRYTA puede causar anafilaxia, angioedema y urticaria después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Descontinúe y no reinicie ZINBRYTA si se produce anafilaxia u otras reacciones alérgicas [*consulte Contraindicaciones (4)*].

### **5.5 Infecciones**

ZINBRYTA aumenta el riesgo de contraer infecciones. En estudios controlados, ocurrieron infecciones en el 65 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 57 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 50 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 44 % en los pacientes que recibieron el placebo (estudio 2). Ocurrieron infecciones graves en el 4 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 2 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 3 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron un placebo (estudio 2).

Los tipos más frecuentes de infección observados fueron infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones urinarias e infecciones virales.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por citomegalovirus (CMV) (hepatitis y neumonía) en los pacientes tratados con ZINBRYTA.

En estudios clínicos, los casos de tuberculosis ocurrieron en países donde la tuberculosis es endémica. Antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA, evalúe a los pacientes que tengan un riesgo elevado de tener infección por tuberculosis. En el caso de los pacientes con resultados

positivos en las pruebas de tuberculosis, trate la tuberculosis según las pautas médicas habituales antes de comenzar el tratamiento con ZINBRYTA [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

Evite iniciar tratamiento con ZINBRYTA en pacientes con infección activa grave hasta que la infección esté completamente controlada. Si se presenta una infección grave, considere la suspensión del tratamiento con ZINBRYTA hasta que se resuelva la infección.

### Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de administrar vacunas con virus vivos durante el tratamiento con ZINBRYTA. No se recomienda la vacunación con vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la interrupción de ZINBRYTA [*consulte Dosis y administración (2.3)*].

## **5.6 Depresión y suicidio**

Los eventos de depresión ocurrieron con más frecuencia en los pacientes que recibieron ZINBRYTA que en los pacientes que recibieron AVONEX o un placebo. En estudios controlados, los eventos relacionados con la depresión ocurrieron en el 10 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 8 % de los pacientes tratados con AVONEX (estudio 1) y en el 7 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA en comparación con el 2 % de los pacientes tratados con placebo (estudio 2). En el estudio 1, los eventos graves relacionados con depresión, incluyendo ideas de suicidio o intento de suicidio, ocurrieron en el 0.4 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA y en el 0.7 % de los pacientes tratados con AVONEX. En el estudio 2 (controlado con placebo) no ocurrió ninguno de estos eventos.

Administre ZINBRYTA con precaución a pacientes con trastornos depresivos actuales o anteriores. Recomiende a los pacientes y/o cuidadores que informen a su proveedor de atención médica de inmediato cualquier síntoma de depresión o ideas de suicidio nuevo o que empeore.

Si un paciente presenta depresión grave y/o ideas de suicidio, considere discontinuar el tratamiento con ZINBRYTA.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otras partes de la ficha técnica:

- Daño hepático [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Trastornos inmunomediados [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Hipersensibilidad aguda [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Infecciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Depresión y suicidio [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]

### **6.1 Experiencia en estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de ZINBRYTA no pueden compararse

de manera directa con las tasas obtenidas en los estudios clínicos de otros fármacos, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados llevados a cabo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente, 2236 pacientes recibieron ZINBRYTA para un total de 5214 años-persona. De esos pacientes, 1576 recibieron ZINBRYTA durante por lo menos un año; 1259, durante por lo menos 2 años y 888, durante por lo menos 3 años. En los estudios controlados, aproximadamente el 67 % de los participantes eran mujeres, el 92 % eran de raza blanca, y la media de edad al entrar al estudio era de 36 años.

En el estudio con control activo (estudio 1), 919 pacientes recibieron ZINBRYTA (150 mg por vía s.c., cada 4 semanas) y 922 pacientes recibieron AVONEX (interferón beta-1a 30 mcg por vía i.m., semanalmente) por un mínimo de 2 años y un máximo de 3 años, con una exposición a ZINBRYTA de 1952 años-persona; la mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente 27 meses. En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas observadas en el estudio 1.

En el estudio controlado con placebo (estudio 2), 417 pacientes recibieron ZINBRYTA con una exposición de 423 años-persona (de estos pacientes, 208 recibieron 150 mg), y 204 pacientes recibieron el placebo cada 4 semanas por hasta un año; la mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente 11 meses. En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas observadas en el estudio 2.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de por lo menos un 5 % y por lo menos 2 % más alta que con el tratamiento comparativo) que se presentaron en los pacientes tratados con ZINBRYTA fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, erupción cutánea, influenza, dermatitis, dolor orofaríngeo, bronquitis, eccema y adenopatía en comparación con AVONEX; e infección de las vías respiratorias altas, depresión, erupción cutánea, faringitis y aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT) en comparación con el placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a discontinuar el tratamiento en hasta el 5 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA fueron eventos hepáticos, incluyendo aumentos de las transaminasas séricas y eventos cutáneos.

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con valores anómalos en los análisis clínicos, incluyendo la hemoglobina, el hemograma con fórmula leucocitaria, las transaminasas séricas o la creatinina sérica. Se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones (epilepsia) o de haber tenido una convulsión menos de 6 meses antes del inicio del estudio, o ideas de suicidio o depresión grave menos de 3 meses antes del inicio del estudio. Durante el estudio 1, no se permitió el uso concomitante de ZINBRYTA con los fármacos hepatotóxicos ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, isoniazida y propiltiouracilo, excepto en pacientes que ya recibían estos fármacos al momento de ingresar al estudio.

En los estudios clínicos, se evaluó la bioquímica sanguínea al inicio y mensualmente. Las pruebas hemáticas se evaluaron al inicio, mensualmente durante 6 meses, y luego cada 3 meses. Las pruebas funcionales tiroideas se hicieron al inicio y cada 6 meses.

**Tabla 2: Reacciones adversas en adultos con EMR con una incidencia de por lo menos un 2 % más para ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas que para AVONEX 30 mcg i.m. una vez a la semana (estudio 1)**

Reacción adversa	ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas N=919 %	AVONEX 30 mcg i.m. una vez a la semana N=922 %
Nasofaringitis	25	21
Infección de las vías respiratorias altas <sup>1</sup>	17	14
Exantema <sup>2</sup>	11	4
Influenza	9	6
Dermatitis <sup>3</sup>	9	2
Dolor orofaríngeo	8	4
Bronquitis	7	5
Eccema <sup>4</sup>	5	2
Adenopatía	5	<1
Amigdalitis	4	2
Acné	3	<1

<sup>1</sup> incluye infección de las vías respiratorias altas e infección viral de las vías respiratorias altas

<sup>2</sup> incluye exantema eritematoso, exantema exfoliativo, exantema maculoso, exantema maculopapuloso, exantema papuloso, exantema pruriginoso, exantema y exantema vesiculoso

<sup>3</sup> incluye dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis, dermatitis exfoliativa y dermatitis seborreica

<sup>4</sup> incluye eccema dishidrótico, eccema y eccema numular

**Tabla 3: Reacciones adversas en adultos con EMR con una incidencia de por lo menos un 2 % más para ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas que para el placebo (estudio 2)**

Reacción adversa	ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas N=208 %	Placebo N=204 %
Infección de las vías respiratorias altas	9	7
Depresión <sup>1</sup>	7	2
Exantema <sup>2</sup>	7	3
Faringitis	6	4
Aumento de la ALT	5	2
Rinitis	4	1
Anemia	3	<1
Fiebre	3	<1
Aumento de la AST	3	<1
Dermatitis <sup>3</sup>	3	<1

<sup>1</sup> incluye estado de ánimo depresivo y depresión

<sup>2</sup> incluye exantema eritematoso, exantema exfoliativo, exantema maculoso, exantema maculopapuloso, exantema papuloso, exantema pruriginoso, exantema y exantema vesiculoso

<sup>3</sup> incluye dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis, dermatitis exfoliativa y dermatitis seborreica

Otras reacciones adversas de interés clínico que se observaron con una diferencia <2 % del AVONEX o el placebo en los estudios controlados fueron alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, colitis, disminución de la cifra de linfocitos, diarrea, sequedad de la piel, eritema, folliculitis, aumento de las enzimas hepáticas, laringitis, adenopatías, neumonía, prurito, psoriasis, infección respiratoria, descamación cutánea, erupción cutánea tóxica, vasculitis e infección viral.

### Convulsiones

En el estudio 1, se presentaron convulsiones en el 1 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA, en comparación con el 0.3 % de los pacientes tratados con AVONEX. En el estudio 2, no se presentaron convulsiones en ninguno de los grupos de tratamiento.

### Trastornos inmunomediados

Aparte de la hepatitis inmunomediada, reacciones cutáneas, colitis, adenopatía y anemia hemolítica autoinmune, los tipos de trastornos inmunomediados o autoinmunes que se observaron en 2 o más de los pacientes tratados con ZINBRYTA en los estudios controlados y sin enmascaramiento incluyeron inmunocitopenias (agranulocitosis, trombocitopenia y pancitopenia), diabetes de tipo 1, enfermedad celíaca, tiroiditis inmunomediada, enfermedad pulmonar intersticial, seudolupus, pancreatitis, glomerulonefritis, artritis reumatoide, sarcoidosis, artritis seronegativa, sialoadenitis, vasculitis, vitiligo e hipersensibilidad multiorgánica [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Cáncer de mama

En estudios controlados, una mujer tratada con ZINBRYTA contrajo cáncer de mama, en comparación con ningún participante en el grupo tratado con AVONEX. Entre todos los estudios controlados y sin enmascaramiento, 8 de 1485 (0.5 %) de las mujeres tratadas con ZINBRYTA contrajeron cáncer de mama y 1 de 751 (0.1 %) de los hombres tratados con ZINBRYTA contrajo cáncer de mama. No está claro si esto representa un aumento en la incidencia sobre la tasa de base.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. En el estudio 1, se hicieron análisis a los pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el fármaco (daclizumab) en la semana 4 y aproximadamente cada 3 meses a partir de ahí. Se observaron anticuerpos contra el fármaco y anticuerpos neutralizantes en el 19 % (175/913) y el 8 % (71/913) de los pacientes, respectivamente. Las respuestas de anticuerpos contra el fármaco fueron transitorias en el 12 % (110/913) de los pacientes y persistentes en el 7 % (65/913) de ellos. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes y contra el fármaco ocurrieron mayormente durante el primer año de tratamiento, y su frecuencia declinó con el tratamiento ininterrumpido con ZINBRYTA.

En los pacientes con anticuerpos neutralizantes, la depuración del daclizumab en promedio aumentó en un 19 % [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. No hubo una relación evidente entre la producción de anticuerpos contra el fármaco o anticuerpos neutralizantes y la respuesta clínica, las reacciones adversas o el perfil farmacodinámico de ZINBRYTA.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran manera de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos en un análisis puede verse influenciada por varios factores, como la técnica del análisis, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por eso, comparar la incidencia de anticuerpos contra el daclizumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría ser engañoso.

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **7.1 Medicamentos hepatotóxicos**

Se debe tener precaución al usar medicamentos hepatotóxicos, incluyendo los productos de venta sin receta, de manera concomitante con ZINBRYTA. De igual forma, sopesese detalladamente la necesidad de usar productos a base de hierbas o suplementos alimenticios que puedan producir hepatotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No se tiene información adecuada sobre el riesgo sobre el desarrollo relacionado con el uso de ZINBRYTA en mujeres embarazadas.

La administración de ZINBRYTA a monas durante la gestación provocó muerte embriofetal y redujo el crecimiento fetal con exposiciones maternas superiores a 30 veces la esperada a nivel clínico (*consulte Datos*). En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente confirmados es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En monas a las que les administró ZINBRYTA (0, 10, 50 o 200 mg/kg) semanalmente mediante inyección subcutánea durante la organogénesis (días 20 hasta 50 de la gestación), hubo una disminución en el peso corporal fetal y la longitud de coronilla a nalgas, y un aumento en las muertes embriofetales con la dosis más alta que se probó. La exposición plasmática (ABC) con la dosis sin efectos de 50 mg/kg fue aproximadamente 30 veces la exposición en las personas a la dosis recomendada en seres humanos (DRH) de 150 mg.

En monas a las que se les administró ZINBRYTA (50 mg/kg) semanalmente mediante inyección subcutánea desde el día 50 de la gestación hasta el parto, no se observaron efectos en el desarrollo pre o posnatal por hasta 6 meses después del nacimiento. La exposición plasmática (ABC) con la dosis administrada fue 55 veces la de los seres humanos a la DRH.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de daclizumab en la leche materna, los efectos en los lactantes ni los efectos del fármaco en la producción de la leche materna. El daclizumab se excretó en la leche de las monas tratadas con ZINBRYTA.

Deben tenerse en cuenta tanto los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud como la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con ZINBRYTA, además de los posibles efectos en el lactante causados por ZINBRYTA o por la enfermedad subyacente de la madre.

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ZINBRYTA en pacientes menores de 17 años. No se recomienda el uso de ZINBRYTA en pacientes pediátricos debido al riesgo de lesión hepática y trastornos inmunomediados [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ZINBRYTA no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes.

## 8.6 Deficiencia hepática

Los estudios clínicos no incluyeron pacientes con valores de ALT o AST de más de dos veces el LSN. Los pacientes con signos y síntomas de deficiencia hepática podrían tener un mayor riesgo de presentar hepatotoxicidad provocada por ZINBRYTA [*consulte Dosis y administración (2.3, 2.4), Contraindicaciones (4), y Advertencias y precauciones (5.1)*].

# 11 DESCRIPCIÓN

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad alfa del receptor de la interleucina 2 (IL-2R $\alpha$ , CD25). El daclizumab está compuesto por dos cadenas pesadas gamma-1 humanizadas y dos cadenas ligeras kappa humanizadas, y tiene un peso molecular de aproximadamente 144 kilodaltons (kDa).

ZINBRYTA inyectable se suministra como una solución estéril y sin conservantes, de incolora a ligeramente amarilla, y de transparente a ligeramente opalescente para uso subcutáneo en una jeringa o un autoinyector precargados de una sola dosis. Cada autoinyector y jeringa precargados de 1 mL contiene 150 mg de daclizumab; polisorbato 80, USP (0.3 mg); cloruro de sodio (5.84 mg); succinato de sodio, anhidro (5.94 mg); ácido succínico (0.35 mg); y agua para inyección, USP. El pH es 6.0.

# 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

## 12.1 Mecanismo de acción



No se conoce el mecanismo exacto mediante el cual el daclizumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero se presume que implica la modulación de la activación mediada por IL-2 de los linfocitos a través de la unión a la CD25, una subunidad del receptor de alta afinidad de la IL-2.

## **12.2 Farmacodinámica**

Durante el tratamiento con ZINBRYTA, la media de los recuentos celulares para los principales subgrupos del sistema inmunológico (linfocitos T, B y citolíticos) se mantuvo dentro de los límites normales. Durante el primer año de tratamiento, los recuentos de linfocitos totales, linfocitos T y linfocitos B disminuyeron en menos de un 10 % del valor inicial. Los recuentos de linfocitos totales regresaron a los valores iniciales aproximadamente 8 a 12 semanas después de la última dosis de ZINBRYTA (150 mg).

## **12.3 Farmacocinética**

La farmacocinética de ZINBRYTA es similar para los voluntarios sanos y los pacientes con esclerosis múltiple (EM).

### Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de ZINBRYTA, la concentración máxima ocurrió entre 5 a 7 días. En el estado de equilibrio, la media de la concentración sérica máxima (C<sub>máx</sub>) del daclizumab fue 30 µg/mL, la concentración sérica mínima (C<sub>mín</sub>) fue 15 µg/mL y el área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo sobre los valores de los intervalos de administración (ABC<sub>tau</sub>) fue de aproximadamente 640 µg-días por mL. La biodisponibilidad absoluta de 150 mg de daclizumab administrados por vía subcutánea fue de aproximadamente el 90 %.

Tras la administración de 150 mg de ZINBRYTA por vía subcutánea cada 4 semanas, las concentraciones séricas de daclizumab alcanzaron el estado de equilibrio para la cuarta dosis. El daclizumab se acumuló a un nivel de aproximadamente 2.5 veces en comparación con la dosis única.

El coeficiente de variación entre pacientes individuales fue aproximadamente del 35 al 40 % para la exposición (C<sub>máx</sub> y ABC) y del 27 al 51 % para la depuración y el volumen de distribución.

### Distribución

En pacientes con esclerosis múltiple que recibían dosis subcutáneas de 150 mg de ZINBRYTA cada 4 semanas, el volumen de distribución estimado en estado de equilibrio del daclizumab fue aproximadamente 6.34 litros.

### Metabolismo y eliminación

Dado que el daclizumab es una proteína, se prevé que se catabolice en péptidos y aminoácidos de la misma manera que las proteínas IgG endógenas sin eliminación renal. La depuración estimada del daclizumab es de 0.212 litros por día y tiene una vida media de eliminación de 21 días. La depuración del daclizumab en los pacientes que presentaron anticuerpos neutralizantes fue un 19 % más alta [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

### Poblaciones específicas

En los estudios clínicos no se identificaron diferencias apreciables en los parámetros farmacocinéticos entre los voluntarios sanos japoneses y los de raza blanca. Los análisis de covariables no identificaron diferencias apreciables en los parámetros farmacocinéticos en función del sexo, la edad o el peso para los pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.

### Estudios de interacciones medicamentosas

La administración de 150 mg de ZINBRYTA por vía subcutánea cada 4 semanas durante 12 semanas a pacientes con esclerosis múltiple no afectó significativamente la exposición sistémica a las siguientes sustancias administradas de forma concomitante por vía oral: midazolam (sustrato de CYP3A), warfarina (sustrato de CYP2C9), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6), omeprazol (sustrato de CYP2C19) o cafeína (sustrato de CYP1A2).

## **13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

No se ha evaluado el potencial carcinógeno de ZINBRYTA.

#### Mutagénesis

No se han llevado a cabo estudios de toxicología genética de ZINBRYTA.

#### Alteración de la fertilidad

La administración dos veces a la semana de ZINBRYTA (0, 10, 50 o 200 mg/kg) mediante inyección subcutánea a monos no tuvo ningún efecto adverso en los criterios de valoración de la fertilidad para machos (movilidad, concentración y morfología de los espermatozoides, o niveles de testosterona) o hembras (duración del ciclo estrual o patrones de estradiol/progesterona). Con la dosis más alta evaluada, las exposiciones plasmáticas (ABC) en machos y hembras fueron 100 y 85 veces, respectivamente, las que se obtienen con la dosis recomendada para seres humanos (DRH) de 150 mg.

### **13.2 Toxicología y/o farmacología en animales**

Hubo un aumento dependiente de la dosis en los agregados microgliales en el cerebro y la médula espinal de los monos con dosis subcutáneas por encima de 10 mg/kg administradas dos veces a la semana por hasta 39 semanas. En algunos animales, los agregados microgliales se asociaron a microhemorragia; sin embargo, no se observaron signos de lesión neuronal. Hubo indicios de reversibilidad 12 semanas después de la última dosis.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se demostró la eficacia de ZINBRYTA en dos estudios controlados, aleatorizados y con doble enmascaramiento (estudio 1 y estudio 2). En ambos estudios se evaluó la administración subcutánea de 150 mg de ZINBRYTA una vez cada cuatro semanas en pacientes con esclerosis múltiple recurrente (EMR).

### Estudio 1: Estudio con control activo en EMR

En el estudio 1 se comparó ZINBRYTA con dosis intramusculares semanales de 30 mcg de AVONEX en 1841 pacientes. En el estudio se incluyeron pacientes con EMR que tenían: 1) por lo menos 2 exacerbaciones durante los 3 años anteriores y por lo menos una exacerbación en el año anterior a la aleatorización; o 2) una o más exacerbaciones clínicas y una o más lesiones nuevas realzadas con gadolinio (Gd) en T1 o hiperintensas en T2 en la RM en los últimos 2 años, con al menos uno de esos eventos en los últimos 12 meses. Se excluyó a los pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple o una puntuación mayor de 5 en la Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS). El tratamiento continuó por hasta 144 semanas hasta que el último paciente inscrito finalizó 96 semanas de tratamiento. Las evaluaciones clínicas debían hacerse cada 12 semanas y después de los eventos de exacerbación. Se hicieron exploraciones con RM en la semana 24 y la semana 96.

El criterio principal de valoración del estudio 1 fue la tasa anualizada de exacerbaciones (annualized relapse rate, ARR). Otros criterios de valoración fueron la proporción de pacientes con exacerbaciones, la proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad y el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas. La progresión confirmada de la discapacidad se definió como por lo menos un aumento de 1 punto, sostenido por 12 semanas, a partir de la puntuación inicial en la EDSS (aumento de 1.5 puntos para los pacientes con una puntuación inicial de 0 en la EDSS).

En el estudio 1, mediante aleatorización se asignaron 919 pacientes para recibir ZINBRYTA y 922 pacientes para recibir AVONEX; el 71 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA y el 70 % de los tratados con AVONEX finalizaron por lo menos 96 semanas de tratamiento con el medicamento asignado. Al inicio, la media de edad de los pacientes fue 36 años, la media de duración de la enfermedad desde el diagnóstico era 4.2 años, la media de la puntuación EDSS era 2.5 y la media de la cantidad de exacerbaciones en el año anterior era 1.6. Al inicio, el 68 % de los pacientes eran de sexo femenino, el 46 % de los pacientes tenían lesiones realzadas con gadolinio en T1 en las RM y el 41 % de los pacientes habían usado anteriormente uno o más tratamientos no esteroideos para la EM.

ZINBRYTA tuvo un efecto estadísticamente significativo en la tasa anualizada de exacerbaciones y en el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas. No hubo un efecto estadísticamente significativo en la progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas.

Los resultados del estudio 1 se muestran en la tabla 4 y la figura 1, a continuación.

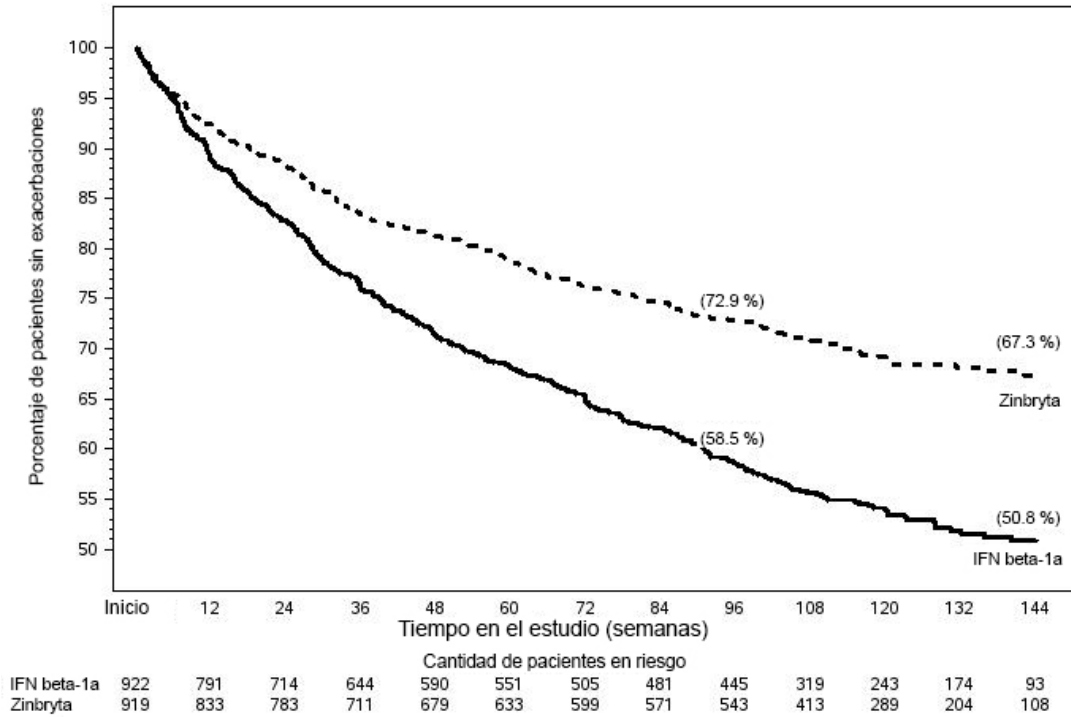
**Tabla 4: Resultados clínicos y en las RM en el estudio 1**

	<b>ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas N=919</b>	<b>AVONEX 30 mcg i.m. una vez a la semana N=922</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Resultados clínicos <sup>1</sup></b>			
Tasa anualizada de exacerbaciones	0.216	0.393	<0.0001
Reducción relativa	45 %		
Proporción sin exacerbaciones	67 %	51 %	
Proporción con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas	16 %	20 %	0.16
<b>Resultados de las RM<sup>2</sup></b>			
Media de la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas	4.31	9.44	<0.0001
Reducción relativa	54 %		

<sup>1</sup>Los valores se refieren a los resultados por un máximo de 144 semanas

<sup>2</sup> Para los análisis de las RM se utilizó el conjunto de datos evaluables y los valores reflejan los resultados a las 96 semanas

**Figura 1: Porcentaje de pacientes sin exacerbaciones en el estudio 1**



En un análisis de subgrupos del estudio 1, se observó una reducción, en comparación con AVONEX, en la tasa anualizada de exacerbaciones entre los subgrupos de pacientes (en función del sexo, la edad, tratamiento modificador de la esclerosis múltiple previo y niveles de actividad de la enfermedad).

Estudio 2: Estudio controlado con placebo en EMR

En el estudio 2 se comparó ZINBRYTA con un placebo en 412 pacientes. El estudio incluyó pacientes con EMR que habían presentado al menos una exacerbación en el año anterior a la aleatorización o que tenían una o más lesiones realizadas con gadolinio en T1 en el lapso de 6 semanas antes de la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple o una puntuación mayor de 5 en la EDSS. La duración del tratamiento fue de 52 semanas. Las evaluaciones clínicas debían hacerse cada 12 semanas y después de los eventos de exacerbación. Se hicieron exploraciones por RM en las semanas 24, 36 y 52 en todos los pacientes y cada 4 semanas en un subgrupo de pacientes.

El criterio principal de valoración del estudio 2 fue la tasa anualizada de exacerbaciones (ARR) en la semana 52. Otros criterios de valoración fueron lesiones realizadas con gadolinio en T1 nuevas entre la semana 8 y la semana 24, la proporción de pacientes con exacerbaciones, la proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad (según se definió en el estudio 1) en la semana 12 y el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas.

En el estudio 2, se asignó por aleatorización a 208 pacientes para recibir ZINBRYTA (150 mg) y a 204 pacientes para recibir un placebo; el 91 % de los pacientes tratados con ZINBRYTA y el 91 % de los pacientes que recibieron el placebo finalizaron el tratamiento. Al inicio, la media de edad de los pacientes fue 36 años, la media de duración de la enfermedad desde el diagnóstico era 4.3 años, la media de la puntuación EDSS era 2.8 y la media de la cantidad de exacerbaciones en el año anterior era 1.4. Al inicio, el 65 % de los pacientes eran de sexo femenino, el 48 % de los pacientes tenían lesiones realizadas con gadolinio en T1 en las RM y el 21 % de los pacientes habían usado anteriormente uno o más tratamientos no esteroideos para la EM.

ZINBRYTA tuvo un efecto estadísticamente significativo en la tasa anualizada de exacerbaciones, la proporción de pacientes sin exacerbaciones, el número de lesiones realizadas con gadolinio en T1 nuevas y el número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas. Los resultados del estudio 2 se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados clínicos y en las RM en el estudio 2**

	<b>ZINBRYTA 150 mg s.c. cada 4 semanas N=208</b>	<b>Placebo N=204</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Resultados clínicos<sup>1</sup></b>			
Tasa anualizada de exacerbaciones	0.211	0.458	<0.0001
Reducción relativa	54 %		
Proporción sin exacerbaciones	81 %	64 %	
Proporción con progresión confirmada de la discapacidad en la semana 12 <sup>3</sup>	6 %	13 %	
Reducción relativa	57 %		
<b>Resultados de las RM<sup>2</sup></b>			
Media de la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o recientemente agrandadas <sup>1</sup>	2.4	8.1	<0.0001
Reducción relativa	70 %		
Media de la cantidad de lesiones realizadas con Gd en T1 nuevas	1.46	4.79	<0.0001
Reducción relativa	69 %		

<sup>1</sup>Los valores se refieren a los resultados a las 52 semanas

<sup>2</sup>Para los análisis de las RM se utilizó el conjunto de datos evaluables para cada criterio de valoración; realce con Gd en T1: población intensiva para las RM, entre 8 a 24 semanas

<sup>3</sup>La proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad en la semana 12 fue un criterio explorador en el estudio 2. Dado que la proporción de pacientes con discapacidad confirmada en la semana 12 se usó como un criterio secundario de valoración clave en el estudio 1, y es uno de los criterios principales de valoración en los estudios de EM, para el estudio 2 se presentan los resultados de la progresión de la discapacidad. El valor de p nominal para dicha comparación, p=0.02, no está ajustado para comparaciones múltiples.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

ZINBRYTA inyectable es una solución estéril, de incolora a ligeramente amarilla, y de transparente a ligeramente opalescente para inyección subcutánea. ZINBRYTA se suministra en una jeringa con aguja ensamblada (prefijada) de 0.5 pulgadas y calibre 29, con un tapón del émbolo de goma y un protector rígido de la aguja que no están fabricados con látex de goma natural.

ZINBRYTA inyectable viene en dos presentaciones: un autoinyector precargado de dosis única y una jeringa precargada de dosis única.

#### PLUMA DE ZINBRYTA, autoinyector precargado de dosis única

La PLUMA de ZINBRYTA se suministra en una caja de cartón que contiene un autoinyector desechable precargado de dosis única, con una jeringa cargada con 1 mL de daclizumab a una concentración de 150 mg/mL. El NDC es 0074-0034-01.

#### ZINBRYTA, jeringa precargada de dosis única

La jeringa precargada de ZINBRYTA se suministra en una caja de cartón que contiene una jeringa desechable precargada de dosis única con 1 mL de daclizumab a una concentración de 150 mg/mL. El NDC es 0074-0033-01.

## **16.2 Almacenamiento y manipulación**

Guardar en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para proteger de la luz. No congelar ni exponer a temperaturas por encima de 30 °C (86 °F). Botar si se ha congelado.

Si no se tiene un refrigerador, ZINBRYTA puede guardarse protegido de la luz hasta una temperatura de 30 °C (86 °F) por un máximo de 30 días. No se debe volver a colocar ZINBRYTA en el refrigerador después de que se encuentre a temperatura ambiente. Botar después de 30 días sin refrigeración.

## **16.3 Instrucciones para la eliminación**

Eliminar en un recipiente para objetos punzocortantes u otro recipiente de plástico duro o de metal que se pueda cerrar herméticamente. Siempre se deben seguir las pautas locales para la eliminación.

## **17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE**

Recomiende al paciente que lea la ficha técnica para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

### Daño hepático

Informe al paciente sobre el riesgo de daño hepático grave asociado a ZINBRYTA. Explique a los pacientes los síntomas de disfunción hepática, e indíqueles que notifiquen dichos síntomas a su proveedor de atención médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Converse con el paciente sobre la importancia de cuantificar los valores de los análisis hepáticos y de que el proveedor de atención médica los evalúe mensualmente mientras reciben ZINBRYTA y hasta por 6 meses después de la última dosis de ZINBRYTA.

Analice con el paciente el riesgo del uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos, medicamentos de venta sin receta, productos a base de hierbas o suplementos alimenticios.

Informe al paciente que se le entregará una tarjeta de bolsillo para el paciente de ZINBRYTA que debe tener a mano en todo momento. En esta tarjeta se describen los síntomas que, de presentarse, deben impulsar al paciente a solicitar de inmediato una evaluación médica.

Aconseje al paciente mostrar la tarjeta de bolsillo para el paciente de ZINBRYTA a los demás proveedores de atención médica que le traten.

#### Trastornos inmunomediados

Advierta a los pacientes que ZINBRYTA puede provocar que el sistema inmunológico ataque a las células sanas del cuerpo y que esto puede afectar no solo el hígado, sino también cualquier otro órgano o sistema.

#### *Reacciones cutáneas*

Advierta a los pacientes que ZINBRYTA puede causar reacciones dermatológicas que pueden ir desde erupciones cutáneas leves a reacciones intensas que pudieran requerir tratamiento con otros medicamentos o dar lugar a una hospitalización. Indique al paciente que busque atención médica inmediata si ocurren reacciones dermatológicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### *Adenopatía*

Informe a los pacientes que ZINBRYTA podría causar adenopatías que puede ir desde eventos leves que pueden resolverse solos a adenopatías extensas que podrían requerir procedimientos invasivos con fines diagnósticos. Informe a los pacientes de los síntomas e indíqueles que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan adenopatías [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### *Anemia hemolítica autoinmune*

Informe a los pacientes que ZINBRYTA podría causar anemia hemolítica autoinmune que podría ser grave y podría necesitar transfusiones sanguíneas y tratamiento adicional. Explique a los pacientes los síntomas de la anemia hemolítica autoinmune e indíqueles que se comuniquen sin demora con su proveedor de atención médica si presentan esos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### *Colitis inmunomediada*

Informe a los pacientes que ZINBRYTA podría causar reacciones gastrointestinales que podrían ser serias y pudieran requerir tratamiento. Explique a los pacientes los síntomas de la colitis e indíqueles que se comuniquen sin demora con su proveedor de atención médica si presentan esos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

#### Programa REMS de ZINBRYTA

ZINBRYTA se encuentra disponible solamente a través de un programa de distribución restringido llamado Programa REMS de ZINBRYTA [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Informe al paciente los siguientes requisitos notables:



- Los pacientes deben inscribirse en el programa y cumplir con los requisitos de monitoreo continuo [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

ZINBRYTA se encuentra disponible solo en farmacias certificadas que participan en el programa. Por lo tanto, proporcione a los pacientes el número de teléfono y el sitio web para que busquen información sobre cómo obtener el producto.

#### Reacciones alérgicas y anafilaxia

Explique a los pacientes los síntomas de las reacciones alérgicas y la anafilaxia, e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si ocurren estos síntomas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

#### Riesgo de infecciones

Informe a los pacientes que mientras reciben ZINBRYTA podrían tener una mayor predisposición a padecer infecciones, y que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si presentan síntomas de infección [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

#### Depresión y suicidio

Explique a los pacientes los síntomas de depresión e ideas de suicidio, ya que se han presentado con el uso de ZINBRYTA, e indíqueles que notifiquen los síntomas de depresión o los pensamientos suicidas a su proveedor de atención médica de inmediato [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

#### Instrucciones para la técnica y los procedimientos para la autoinyección

Proporcione las instrucciones adecuadas sobre los métodos de autoinyección, incluyendo un repaso detallado de las Instrucciones de uso de ZINBRYTA. Enseñe al paciente a usar una técnica aséptica al administrarse ZINBRYTA.

Informe al paciente que un proveedor de atención médica debe mostrarles a él o a su cuidador cómo aplicar la inyección de ZINBRYTA antes de administrarse la primera dosis. Diga al paciente que no reutilice las agujas, plumas ni jeringas, y explíquele los procedimientos seguros para la eliminación. Informe al paciente que debe eliminar las agujas, plumas y jeringas usadas en un recipiente resistente a perforaciones.

46353-03

Fabricado por:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

Licencia en los EE. UU. n.º 1697

Distribuido por:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

ZINBRYTA es una marca registrada de Biogen.

© 2016-2017 Biogen