

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OCREVUS ZUNOVO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de OCREVUS ZUNOVO.

OCREVUS ZUNOVO™ (ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq) inyectable, para uso subcutáneo
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2024

INDICACIONES Y USO

OCREVUS ZUNOVO es un anticuerpo citolítico dirigido contra el antígeno CD20 que está indicado para el tratamiento de:

- Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos (1)
- EM primaria progresiva, en adultos (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- OCREVUS ZUNOVO debe ser administrado por un profesional de la salud (2.1)
- Sólo para uso subcutáneo en el abdomen (2.1)
- OCREVUS ZUNOVO tiene instrucciones de dosificación y administración diferentes a las del ocrelizumab intravenoso (2.1)
- Debe efectuarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B y uno cuantitativo del nivel de inmunoglobulinas séricas antes de recibir la primera dosis (2.2)
- Premedicar por vía oral con dexametasona (o un corticosteroide equivalente) y un antihistamínico (por ejemplo, desloratadina) al menos 30 minutos antes de cada inyección (2.3)
- Administrar 23 ml de OCREVUS ZUNOVO (920 mg de ocrelizumab y 23000 unidades de hialuronidasa) por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 10 minutos cada 6 meses (2.4)
- Monitorear de cerca al paciente durante todas las inyecciones, al menos durante una hora después de la inyección inicial y al menos durante 15 minutos después de las inyecciones subsiguientes (2.4)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 920 mg de ocrelizumab y 23000 unidades de hialuronidasa por cada 23 ml (40 mg y 1000 unidades por ml) de solución en un vial monodosis (3)

CONTRAINDICACIONES

- Infección activa por el virus de la hepatitis B (4)
- Antecedentes de reacciones potencialmente mortales a la administración de ocrelizumab (4)
- Antecedentes de hipersensibilidad al ocrelizumab, la hialuronidasa o cualquier componente de OCREVUS ZUNOVO (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones a la inyección: Las recomendaciones de tratamiento para las

reacciones a la inyección dependen del tipo y la gravedad de la reacción. Suspender permanentemente el uso de OCREVUS ZUNOVO si se produce una reacción a la inyección potencialmente mortal (4, 5.1)

- Infecciones: Se han producido infecciones graves, incluso mortales, en pacientes tratados con ocrelizumab. Retrasar la administración de OCREVUS ZUNOVO en pacientes con una infección activa hasta que la infección se haya resuelto. No se recomienda la aplicación de vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y luego de su interrupción, hasta la reposición de las células B (5.2)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Suspender el uso de OCREVUS ZUNOVO al primer signo o síntoma sugestivo de LMP (5.3)
- Reducción de las inmunoglobulinas: Monitorear el nivel de inmunoglobulinas al inicio del tratamiento. Monitorear durante y después de la interrupción del tratamiento con OCREVUS ZUNOVO, hasta la reposición de las células B, y especialmente cuando existen sospechas de infecciones graves recurrentes. Considerar la suspensión de OCREVUS ZUNOVO en pacientes con infecciones oportunistas graves o recurrentes graves, y si la hipogammaglobulinemia prolongada requiere tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (2.1, 5.4)
- Neoplasias malignas: OCREVUS ZUNOVO podría aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama (5.5)
- Colitis inmunomediada: Se ha informado de colitis inmunomediada en el entorno posterior a la comercialización. Monitoree a los pacientes para detectar síntomas nuevos o persistentes de diarrea u otros síntomas gastrointestinales y evalúe de inmediato si hay sospecha de colitis (5.6)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso fueron:

- EMR (incidencia $\geq 10\%$ y $>$ REBIF®): infecciones de las vías respiratorias superiores y reacciones a la infusión (6.1)
- EMPP (incidencia $\geq 10\%$ y $>$ placebo): infecciones de las vías respiratorias superiores, reacciones a la infusión, infecciones cutáneas e infecciones de las vías respiratorias inferiores (6.1)

La reacción adversa más frecuente observada con OCREVUS ZUNOVO en pacientes con EMR y EMPP fueron las reacciones a la inyección (incidencia del 49%) (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: De acuerdo con los datos en animales, puede causar daño fetal (8.1)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.
Revisado: 9/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre la administración
- 2.2 Evaluaciones previas a la primera dosis de OCREVUS ZUNOVO
- 2.3 Evaluaciones y premedicación antes de cada dosis
- 2.4 Posología recomendada
- 2.5 Dosis retrasadas u omitidas
- 2.6 Preparación y administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones a la inyección
- 5.2 Infecciones
- 5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 5.4 Reducción de las inmunoglobulinas
- 5.5 Neoplasias malignas
- 5.6 Colitis inmunomediada

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- 7.2 Vacunas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenjicidad

13 TOXICOLÓGIA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Ocrelizumab intravenoso en pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple
- 14.2 Ocrelizumab intravenoso en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva
- 14.3 OCREVUS ZUNOVO en pacientes con EMR o EMPP

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

OCREVUS ZUNOVO está indicado para el tratamiento de:

- Formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos
- EM primaria progresiva, en adultos

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la administración

OCREVUS ZUNOVO es sólo para uso subcutáneo en el abdomen.

OCREVUS ZUNOVO tiene instrucciones de dosificación y administración diferentes a las del ocrelizumab intravenoso.

OCREVUS ZUNOVO debe ser administrado vía inyección subcutánea por un profesional de la salud.

2.2 Evaluaciones previas a la primera dosis de OCREVUS ZUNOVO

Detección del virus de la hepatitis B

Antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab, debe efectuarse un análisis de detección del virus de la hepatitis B (VHB). OCREVUS ZUNOVO está contraindicado en pacientes con infección activa por el VHB, confirmada mediante resultados positivos en pruebas de HBsAg y anti-VHB. En el caso de los pacientes que tengan resultados negativos para el antígeno de superficie (HBsAg) y resultados positivos para el anticuerpo central de la HB (HBcAb+), o que sean portadores del VHB (HBsAg+), se debe consultar a especialistas en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento y durante su administración [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Inmunoglobulinas séricas

Antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab, se debe realizar una prueba cuantitativa de inmunoglobulinas séricas [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Los pacientes con niveles bajos de inmunoglobulinas séricas deben consultar a un especialista en inmunología antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab.

Vacunas

Dado que no se recomienda aplicar vacunas atenuadas o elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento ni después de suspenderlo hasta que se recuperen los valores de linfocitos B, todas las vacunas deben administrarse conforme a las pautas de vacunación, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab si se trata de vacunas elaboradas con microbios vivos o atenuadas y, siempre que sea posible, al menos, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab si se trata de vacunas no vivas [ver *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

2.3 Evaluaciones y premedicación antes de cada dosis

Evaluación de la infección

Antes de cada dosis de OCREVUS ZUNOVO, determine si existe una infección activa. En caso de infección activa, retrase la administración de OCREVUS ZUNOVO hasta que la infección se resuelva [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Medicación previa recomendada

Premedicar por vía oral con 20 mg de dexametasona (o un corticosteroide equivalente) y un antihistamínico (por ejemplo, desloratadina) al menos 30 minutos antes de cada administración de OCREVUS ZUNOVO para reducir el riesgo de reacciones locales y sistémicas a la inyección [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

También puede considerarse la adición de un antipirético (p. ej., acetaminofeno).

2.4 Posología recomendada

La dosis recomendada de OCREVUS ZUNOVO es de 920 mg/23000 unidades (920 mg de ocrelizumab y 23000 unidades de hialuronidasa) administrados mediante una única inyección subcutánea de 23 ml en el abdomen durante aproximadamente 10 minutos cada 6 meses.

Se debe monitorear de cerca al paciente durante las inyecciones, con acceso a un apoyo médico apto para manejar las reacciones graves a la inyección. Para la dosis inicial, monitorear al paciente durante al menos una hora después de la inyección. Para las dosis posteriores, monitorear al paciente durante al menos 15 minutos después de la inyección [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.5 Dosis retrasadas u omitidas

Si se olvida una inyección programada de OCREVUS ZUNOVO, administre OCREVUS ZUNOVO tan pronto como sea posible; no espere hasta la siguiente dosis programada. Reajuste el programa de dosis para administrar la siguiente dosis 6 meses después de que se administró la dosis olvidada. Las dosis de OCREVUS ZUNOVO deben administrarse con al menos 5 meses de separación [ver *Posología y administración (2.4)*].

2.6 Preparación y administración

Para evitar errores de medicación, verifique las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que está preparando y administrando es OCREVUS ZUNOVO y no ocrelizumab intravenoso.

Inspeccione visualmente el vial para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilice el vial si presenta partículas o decoloración. No lo agite. Deseche toda porción no utilizada que quede en el vial.

OCREVUS ZUNOVO es compatible con el polipropileno (PP), el policarbonato (PC), el polietileno (PE), el acero inoxidable (SS), el policloruro de vinilo (PVC) y el poliuretano (PUR).

Preparación de la jeringa

OCREVUS ZUNOVO debe ser preparado por un profesional de la salud.

- Se recomienda su uso inmediato, ya que no contiene ningún conservante antimicrobiano. Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte la sección “Almacenamiento de la jeringa” a continuación.
- Retire el vial del almacenamiento refrigerado y deje que la solución alcance una temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F).
- Extraiga toda la solución de OCREVUS ZUNOVO del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja 21G).
- No diluir.
- Retire la aguja de transferencia de la jeringa y sustitúyala por un equipo de infusión subcutánea (por ejemplo, alado/mariposa) que contenga una aguja 24G-26G para inyección. Utilice un equipo de infusión subcutánea con un volumen de cebado que NO supere los 0.8 ml para la administración.
- Ceba la línea de infusión subcutánea con la solución de medicamento para eliminar el aire en la línea de infusión y deténgase antes de que el líquido llegue a la aguja.
- Luego de cebar y expulsar todo exceso de solución de la jeringa, asegúrese de que contenga exactamente 23 ml de solución de medicamento.
- Administrar inmediatamente para evitar que la aguja se obstruya. NO guarde la jeringa preparada que se ha acoplado al equipo de infusión subcutánea ya cebado.

Administración

- Administrar 23 ml de OCREVUS ZUNOVO por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 10 minutos. NO administrar el volumen de cebado restante que quede en el equipo de infusión subcutánea.

- El lugar de inyección recomendado es el abdomen, a no menos de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. No administrar las inyecciones de OCREVUS ZUNOVO en zonas donde la piel esté enrojecida, amoratada, sensible o dura, o en zonas donde haya lunares o cicatrices.

Almacenamiento de la jeringa

- Si la dosis no se va a administrar inmediatamente, utilice una técnica aséptica para extraer todo el contenido de OCREVUS ZUNOVO del vial en la jeringa, teniendo en cuenta el volumen de la dosis (23 ml) más el volumen de cebado para el equipo de infusión subcutánea. Sustituya la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. NO conecte un equipo de infusión subcutánea.
- Si no se utiliza inmediatamente, la jeringa cerrada puede refrigerarse (2 °C a 8 °C [36 °F a 46 °F]) durante un máximo de 72 horas, seguidas de 8 horas a una temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) con luz diurna difusa.
- Si la jeringa preparada se almacenó entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F), deje que alcance la temperatura ambiente antes de su administración.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 920 mg de ocrelizumab y 23000 unidades de hialuronidasa por cada 23 ml (40 mg y 1000 unidades por ml) de solución transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón pálido, en un vial monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

OCREVUS ZUNOVO está contraindicado en pacientes con:

- Infección activa por VHB [*ver Posología y administración (2.2) y Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Antecedentes de reacciones potencialmente mortales a la administración de ocrelizumab [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Antecedentes de hipersensibilidad al ocrelizumab, la hialuronidasa o cualquier componente de OCREVUS ZUNOVO [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones a la inyección

OCREVUS ZUNOVO puede causar reacciones a la inyección, que pueden ser locales o sistémicas. Los síntomas comunes de reacciones locales a la inyección reportados por pacientes tratados con OCREVUS ZUNOVO en ensayos clínicos de esclerosis múltiple (EM) incluyeron eritema, dolor, hinchazón y prurito. Los síntomas comunes de reacciones sistémicas a la inyección reportados por los pacientes incluyeron dolor de cabeza y náuseas. En un ensayo abierto, con control activo, las reacciones a la inyección se reportaron con mayor frecuencia con la primera inyección; el 49% de los pacientes experimentó una reacción a la inyección con la primera inyección [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

En ensayos clínicos de EM en los que se administró ocrelizumab por vía intravenosa, la incidencia de reacciones a la infusión en los pacientes (que recibieron metilprednisolona —o un esteroide equivalente— y posiblemente otra medicación previa para reducir el riesgo de reacciones a la infusión antes de la infusión) fue del 34% al 40%, con la incidencia más alta en la primera infusión. No se produjeron reacciones mortales a la infusión, pero el 0.3% de los pacientes con EM tratados con ocrelizumab por vía intravenosa experimentaron reacciones graves a la infusión, algunas de las cuales requirieron hospitalización. Los síntomas de reacciones a la infusión pueden incluir prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, broncoespasmo, irritación de la garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubor, hipotensión, pirexia, fatiga, dolor de cabeza, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia.

Se debe monitorear a los pacientes durante y después de las inyecciones [ver *Posología y administración (2.4)*]. Se debe informar a los pacientes que pueden producirse reacciones a la inyección durante o en las 24 horas siguientes a la inyección.

Reducción del riesgo de reacciones a la inyección y gestión de las reacciones a la inyección

Administrar una premedicación oral (por ejemplo, dexametasona o un corticosteroide equivalente, y un antihistamínico) al menos 30 minutos antes de cada inyección de OCREVUS ZUNOVO para reducir el riesgo de reacciones a la inyección. También puede considerarse el uso adicional de un antipirético (por ejemplo, acetaminofeno) [ver *Posología y administración (2.3)*].

Las recomendaciones de tratamiento para las reacciones a la inyección dependen del tipo y la gravedad de la reacción. En caso de reacciones potencialmente mortales a la inyección, suspenda inmediata y permanentemente OCREVUS ZUNOVO y administre un tratamiento de apoyo adecuado. En caso de reacciones menos graves a la inyección, ésta debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe recibir un tratamiento sintomático. La inyección debe aplicarse a discreción del profesional de la salud y sólo después de que se hayan resuelto todos los síntomas.

5.2 Infecciones

Se han reportado infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas graves, incluso mortales, en pacientes que recibieron ocrelizumab. Se ha observado un mayor riesgo de infecciones (incluidas infecciones bacterianas, fúngicas y virales nuevas o reactivadas graves y mortales) en los pacientes durante y después de finalizar el tratamiento con terapias de reducción de células B anti-CD20.

Una mayor proporción de pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones en comparación con los pacientes que recibieron REBIF o placebo. En los ensayos de EMR, el 58% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron una o más infecciones en comparación con el 52% de los pacientes tratados con REBIF. En el ensayo de EMPP, el 70% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron una o más infecciones en comparación con el 68% de los pacientes tratados con placebo.

El ocrelizumab intravenoso no se asoció a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con EM en los ensayos controlados.

El ocrelizumab aumenta el riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones cutáneas e infecciones relacionadas con el herpes [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Retrasar la administración de OCREVUS ZUNOVO en pacientes con una infección activa hasta que la infección se haya resuelto.

Infecciones de las vías respiratorias

Una mayor proporción de pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones de las vías respiratorias en comparación con los pacientes que recibieron REBIF o placebo. En los ensayos de EMR, el 40% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones de las vías respiratorias superiores en comparación con el 33% de los pacientes tratados con REBIF; asimismo, el 8% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones de las vías respiratorias inferiores en comparación con el 5% de los pacientes tratados con REBIF. En el ensayo de EMPP, el 49% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones de las vías respiratorias superiores en comparación con el 43% de los pacientes tratados con placebo; asimismo, el 10% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso experimentaron infecciones de las vías respiratorias inferiores en comparación con el 9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones eran predominantemente de leves a moderadas y consistían sobre todo en infecciones de las vías respiratorias superiores y bronquitis.

Herpes

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), se reportaron infecciones herpéticas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que en los tratados con REBIF, incluido el herpes zóster (2.1% vs. 1.0%), herpes simple (0.7% vs. 0.1%), herpes oral (3.0% vs. 2.2%), herpes genital (0.1% vs. 0%) e infección por el virus del herpes (0.1% vs. 0%). Las infecciones fueron predominantemente de gravedad leve a moderada.

En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), se reportaron herpes oral con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que en los pacientes que recibieron placebo (2.7% vs. 0.8%).

En el contexto posterior a la comercialización, se han reportado casos graves de infecciones causadas por el virus del herpes simple y el virus de la varicela zóster, incluidas infecciones del sistema nervioso central (encefalitis y meningitis), infecciones intraoculares e infecciones cutáneas y de tejidos blandos diseminadas, en pacientes con esclerosis múltiple tratados con ocrelizumab. Algunos casos fueron potencialmente mortales. Podrían producirse infecciones graves por el virus del herpes en cualquier momento durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO.

Si se producen infecciones herpéticas graves, OCREVUS ZUNOVO debe interrumpirse o suspenderse hasta que la infección se haya resuelto, y debe administrarse el tratamiento adecuado [*ver Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

Reactivación del virus de la hepatitis B

En el contexto posterior a la comercialización, se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes con EM tratados con ocrelizumab. Se produjeron casos de hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte a causa de la reactivación del VHB en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20. Deben efectuarse análisis de detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab. No debe administrarse OCREVUS ZUNOVO a los pacientes con infección activa por el VHB, confirmada mediante resultados positivos en pruebas de HBsAg y anti-HB. En el caso de los pacientes que tengan resultados negativos para el antígeno de superficie (HBsAg) y resultados positivos para el anticuerpo central de la HB (HBcAb+), o que sean portadores del VHB (HBsAg+), se debe consultar a especialistas en hepatopatías antes de comenzar el tratamiento y durante su administración.

Mayor riesgo potencial de efectos inmunosupresores con otros inmunosupresores

Al iniciar la administración de OCREVUS ZUNOVO después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después del OCREVUS ZUNOVO, podrían producirse mayores efectos inmunosupresores [*ver Interacciones medicamentosas (7.1) y Farmacología clínica (12.1, 12.2)*]. OCREVUS ZUNOVO no ha sido estudiado en combinación con otras terapias para la EM.

Vacunas

Se deben administrar todas las vacunas de acuerdo con las pautas de inmunización al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab para las vacunas vivas o vivas atenuadas y, siempre que sea posible, al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con ocrelizumab para las vacunas no vivas.

OCREVUS ZUNOVO puede interferir con la eficacia de las vacunas no vivas [*ver Interacciones medicamentosas (7.2)*].

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y no se recomienda la aplicación de vacunas vivas atenuadas o vivas durante el tratamiento y hasta alcanzar la reposición de células B [*ver Farmacología clínica (12.2)*].

Vacunación de niños nacidos de madres tratadas con OCREVUS ZUNOVO durante el embarazo

En bebés nacidos de madres que reciben OCREVUS ZUNOVO durante el embarazo, no administrar vacunas vivas o vivas atenuadas hasta que se haya confirmado la reposición de células B mediante una medición de células B CD19+. La disminución de las células B en estos bebés podría aumentar los riesgos relacionados con las vacunas vivas o vivas atenuadas.

Podrían administrarse vacunas no vivas, según esté indicado, antes de alcanzar la reposición de células B, pero se recomienda evaluar las respuestas inmunes a la vacuna, incluso consultar con un especialista calificado, para evaluar si se montó una respuesta inmune protectora [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

5.3 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha informado de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes con EM tratados con ocrelizumab en el entorno posterior a la comercialización. La LMP es una infección viral oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que habitualmente se produce solo en pacientes que se encuentran inmunodeprimidos y que suele provocar la muerte o una discapacidad grave. La LMP se ha presentado en pacientes tratados con ocrelizumab que no habían sido tratados previamente con natalizumab (que tiene una relación conocida con la LMP), que no estaban tomando ningún medicamento inmunosupresor o inmunomodulador relacionado con el riesgo de LMP antes o de manera concurrente con ocrelizumab y que no tenían ninguna enfermedad sistémica conocida y continua que haya dado como resultado una función comprometida del sistema inmunitario.

La infección de VJC que ha producido LMP también se ha observado en pacientes tratados con otros anticuerpos de antígeno CD20 y otras terapias para la EM.

Al primer signo o síntoma sugestivo de LMP, suspender el uso de OCREVUS ZUNOVO y realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteraciones de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen estados de confusión y cambios de personalidad.

Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Se han notificado casos de LMP, diagnosticados en función de los hallazgos de la RM y la detección de ADN JCV en el líquido cefalorraquídeo sin la presencia de signos o síntomas clínicos específicos de la LMP, en pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociados con la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente desarrollaron síntomas de LMP. Por lo tanto, puede ser útil monitorear con resonancia magnética para detectar signos que puedan ser consistentes con LMP, y cualquier hallazgo sospechoso debe conducir a una mayor investigación para permitir un diagnóstico temprano de la LMP, si está presente. Después de la interrupción de otros medicamentos para la EM asociados con la LMP, se ha informado una menor mortalidad y morbilidad relacionada con la LMP en pacientes que inicialmente eran asintomáticos en el momento del diagnóstico en comparación con pacientes que tenían los signos y síntomas clínicos característicos en el momento del diagnóstico.

No se sabe si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Si se confirma la LMP, debe interrumpirse el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO.

5.4 Reducción de las inmunoglobulinas

Según lo previsto ante un tratamiento que provoca disminución de linfocitos B, se observó una disminución en los niveles de inmunoglobulinas con el tratamiento con ocrelizumab. Los datos combinados de los ensayos clínicos con ocrelizumab intravenoso (EMR y EMPP) y de sus extensiones abiertas (hasta 7 años de exposición, aproximadamente) demostraron una relación entre la disminución de los niveles de inmunoglobulina G (IgG<LIN) y un aumento en las tasas de infecciones graves. Se deben controlar los niveles cuantitativos de inmunoglobulinas séricas durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y después de la suspensión del tratamiento, hasta que se recuperen los valores de linfocitos B, y especialmente en el contexto de infecciones graves recurrentes. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con OCREVUS ZUNOVO en pacientes que presenten infecciones graves recurrentes u oportunistas, y en el caso en que una hipogammaglobulinemia prolongada requiera tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

5.5 Neoplasias malignas

Podría existir un mayor riesgo de neoplasias malignas con OCREVUS ZUNOVO. En los ensayos controlados, las neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama, se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso. Se produjo cáncer de mama en 6 de las 781 mujeres tratadas con ocrelizumab intravenoso y en ninguna de las 668 mujeres tratadas con REBIF o placebo. Las pacientes mujeres deben seguir las pautas habituales para la detección del cáncer de mama.

5.6 Colitis inmunomediada

Se han reportado casos de colitis inmunomediada, que puede presentarse como una forma grave y aguda de colitis, en pacientes que recibieron ocrelizumab en el entorno posterior a la comercialización. Algunos casos de colitis fueron graves y requirieron hospitalización, y unos pocos pacientes debieron ser intervenidos quirúrgicamente. Muchos de estos pacientes necesitaron corticosteroides sistémicos. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de los síntomas en estos casos osciló entre unas pocas semanas y años. Monitorear a los pacientes para detectar la colitis inmunomediada durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y evaluar rápidamente si aparecen signos y síntomas de colitis inmunomediada, como diarrea nueva o persistente u otros signos y síntomas gastrointestinales.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se explican con mayor profundidad en otras secciones de la ficha técnica:

- Reacciones a la inyección [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Infecciones [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- Reducción de las inmunoglobulinas [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- Neoplasias malignas [ver Advertencias y precauciones (5.5)]
- Colitis inmunomediada [ver Advertencias y precauciones (5.6)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un determinado fármaco no pueden compararse de manera directa con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad del ocrelizumab se ha evaluado en ensayos clínicos con control activo de ocrelizumab administrado por vía intravenosa en pacientes con formas recidivantes de EM (EMR) (Estudio 1 y Estudio 2) [ver Estudios clínicos (14.1)] y EM primaria progresiva (EMPP) (Estudio 3) [ver Estudios clínicos (14.2)], y en un ensayo abierto con control activo de OCREVUS ZUNOVO administrado por vía subcutánea en pacientes con EMR y EMPP (Estudio 4) [ver Estudios clínicos (14.3)].

Reacciones adversas del ocrelizumab intravenoso en pacientes con EMR y EMPP

La seguridad del ocrelizumab intravenoso se ha evaluado en 1311 pacientes a lo largo de los estudios clínicos de EM, que incluyeron a 825 pacientes en ensayos clínicos con control activo en pacientes con EMR y 486 pacientes en un estudio controlado con placebo en pacientes con EMPP.

EMR

En los ensayos clínicos con control activo de ocrelizumab intravenoso (Estudio 1 y Estudio 2), 825 pacientes con EMR recibieron ocrelizumab 600 mg por vía intravenosa cada 24 semanas (el tratamiento inicial se administró en dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2) [ver Estudios clínicos (14.1)]. La exposición general en los periodos de tratamiento controlado de 96 semanas fue de 1448 pacientes-año.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos de EMR (incidencia $\geq 10\%$) fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y las reacciones a la infusión. La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos con control activo de ocrelizumab intravenoso para EMR (Estudio 1 y Estudio 2).

Tabla 1 Reacciones adversas en pacientes adultos con EMR con una incidencia mínima del 5% para el ocrelizumab intravenoso y superior a REBIF

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2	
	Ocrelizumab 600 mg IV cada 24 semanas ¹ (n=825) %	REBIF 44 mcg SQ 3 veces por semana (n=826) %
Infecciones de las vías respiratorias superiores	40	33
Reacciones a la infusión	34	10
Depresión	8	7
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	8	5
Dolor de espalda	6	5
Infecciones asociadas al virus del herpes	6	4
Dolor en las extremidades	5	4

¹ La primera dosis se administró en forma de dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2.

EMPP

En un ensayo clínico controlado con placebo de ocrelizumab por vía intravenosa (Estudio 3), un total de 486 pacientes con EMPP recibieron un ciclo de ocrelizumab (600 mg de ocrelizumab administrados en dos infusiones de 300 mg con dos semanas de intervalo) por vía intravenosa cada 24 semanas y 239 pacientes recibieron un placebo por vía intravenosa [ver Estudios clínicos (14.2)]. La exposición general en el periodo de tratamiento controlado fue de 1416 años-paciente, con una mediana de duración del tratamiento de 3 años.

Las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo de EMPP (incidencia $\geq 10\%$) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, reacciones a la infusión, infecciones cutáneas e infecciones de las vías respiratorias inferiores. La Tabla 2 resume las reacciones adversas que se produjeron en el ensayo controlado con placebo de ocrelizumab intravenoso en pacientes con EMPP (Estudio 3).

Tabla 2 Reacciones adversas en pacientes adultos con EMPP con una incidencia mínima del 5% para el ocrelizumab intravenoso y superior al placebo

Reacciones adversas	Estudio 3	
	Ocrelizumab 600 mg IV cada 24 semanas ¹ (n=486) %	Placebo (n=239) %
Infecciones de las vías respiratorias superiores	49	43
Reacciones a la infusión	40	26
Infecciones cutáneas	14	11
Infecciones de las vías respiratorias inferiores	10	9
Tos	7	3
Diarrea	6	5
Edema periférico	6	5
Infecciones asociadas al virus del herpes	5	4

¹ Una dosis de ocrelizumab intravenoso (600 mg administrados en dos infusiones de 300 mg con dos semanas de intervalo)

Anomalías de laboratorio

Disminución de las inmunoglobulinas

Ocrelizumab redujo el nivel total de inmunoglobulinas, y la mayor reducción se observó en los niveles de IgM; sin embargo, se asoció una disminución de los niveles de IgG a un aumento de la tasa de infecciones graves.

Entre los pacientes (con EMR) tratados con ocrelizumab intravenoso que participaron en los ensayos controlados con principio activo (Estudio 1 y Estudio 2), la proporción de pacientes que inicialmente presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) fue del 0.5%, 1.5% y 0.1%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN al cabo de 96 semanas fue del 1.5%, 2.4% y 16.5%, respectivamente.

Entre los pacientes (con EMPP) tratados con ocrelizumab intravenoso que participaron en el ensayo controlado con placebo (Estudio 3), la proporción de pacientes que inicialmente presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN fue del 0.0%, 0.2% y 0.2%, respectivamente. Luego del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que presentaron niveles de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN al cabo de 120 semanas fue del 1.1%, 0.5% y 15.5%, respectivamente.

Los datos combinados de los ensayos clínicos con ocrelizumab intravenoso (EMR y EMPP) y de sus extensiones abiertas (hasta 7 años de exposición, aproximadamente) demostraron una relación entre la disminución de los niveles de IgG y un aumento en las tasas de infecciones graves. El tipo, la intensidad, la latencia, la duración y las consecuencias de las infecciones graves que se observaron durante los episodios de niveles de inmunoglobulinas por debajo del LIN fueron compatibles con todas las infecciones graves que se observaron en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso.

Disminución de los niveles de neutrófilos

En el ensayo clínico sobre la EMPP (Estudio 3), se produjeron reducciones en los recuentos de neutrófilos en el 13% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso, en comparación con un 10% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las reducciones en los recuentos de neutrófilos se observaron una sola vez para cada paciente en particular tratado con ocrelizumab intravenoso, y estuvieron entre el LIN y $1.0 \times 10^9/l$. En total, el 1% de los pacientes en el grupo de ocrelizumab intravenoso tuvo recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$, y estos casos no estuvieron asociados a una infección.

Reacciones adversas del OCREVUS ZUNOVO en pacientes con EMR y EMPP

La seguridad de OCREVUS ZUNOVO se evaluó en el Estudio 4, un estudio aleatorizado, abierto y con control activo realizado en pacientes con EMR o EMPP no tratados con ocrelizumab [ver Estudios clínicos (14.3)]. Ciento dieciocho pacientes recibieron OCREVUS ZUNOVO como primera dosis y 118 pacientes recibieron ocrelizumab intravenoso como primera dosis (dos infusiones separadas de 300 mg en las semanas 0 y 2).

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 10% de los pacientes tratados con OCREVUS ZUNOVO) fueron las reacciones a la inyección.

En el Estudio 4, se produjeron reacciones a la inyección en el 49% (58/118) de los pacientes después de la primera inyección de OCREVUS ZUNOVO. De estos 118 pacientes, el 47% y el 11% experimentaron al menos una reacción local a la inyección y una reacción sistémica a la inyección, respectivamente. Los síntomas más frecuentes reportados por los pacientes con reacciones locales y sistémicas a la inyección fueron: eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y náuseas. Entre los pacientes que experimentaron una reacción a la inyección, la mayoría de las reacciones (83%) se produjeron en las 24 horas siguientes al final de la inyección y no durante la inyección (19%). Todas las reacciones a la inyección fueron de gravedad leve (73%) o moderada (27%). La duración media de los síntomas fue de 3 días para las reacciones sistémicas a la inyección y de 3.5 días para las reacciones locales a la inyección. Todos los pacientes se recuperaron de las reacciones a la inyección, de los cuales el 26% requirió un tratamiento sintomático.

Para las inyecciones posteriores, entre los 118 pacientes que sólo recibieron OCREVUS ZUNOVO a lo largo del estudio, la frecuencia de reacciones locales a la inyección osciló entre el 31% y el 43% y la frecuencia de

reacciones sistémicas a la inyección osciló entre el 3% y el 7% desde la inyección 2 hasta la inyección 4. Todas las reacciones a la inyección fueron de gravedad leve o moderada.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de ocrelizumab se han identificado las reacciones adversas siguientes. Dado que estas reacciones se notifican de manera voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con precisión su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos gastrointestinales: Colitis inmunomediada [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*]

Infecciones e infestaciones: Infecciones herpéticas graves [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*], leucoencefalopatía multifocal progresiva [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*] y babesiosis

Piel: Pioderma gangrenosa

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Se espera que el uso concomitante de OCREVUS ZUNOVO y otras terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras, incluyendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides, aumente el riesgo de inmunosupresión. Considere el riesgo de que se produzcan efectos adicionales sobre el sistema inmunitario al administrar terapias inmunosupresoras junto con OCREVUS ZUNOVO. Si el paciente previamente tomaba medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, como daclizumab, fingolimod, natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona, tenga en cuenta la duración y el modo de acción de estos medicamentos debido a los efectos inmunosupresores aditivos al iniciar el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

7.2 Vacunas

Un estudio de fase 3b, aleatorizado y abierto, examinó el uso concomitante de ocrelizumab intravenoso y varias vacunas no vivas en adultos de 18 a 55 años con formas recidivantes de EM (68 sujetos tratados con ocrelizumab intravenoso en el momento de la vacunación y 34 sujetos no tratados con ocrelizumab intravenoso en el momento de la vacunación). La exposición concomitante al ocrelizumab intravenoso atenuó las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica, las vacunas antineumocócica y antineumocócica polisacárida, y las vacunas inactivadas estacionales contra la gripe. Se desconoce el impacto de la atenuación observada sobre la eficacia de la vacuna en esta población de pacientes. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de las vacunas vivas o vivas atenuadas administradas concomitantemente con ocrelizumab [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

OCREVUS ZUNOVO es un anticuerpo monoclonal humanizado de un subtipo de la inmunoglobulina G1, y se sabe que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria. No se dispone de datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de OCREVUS ZUNOVO o de productos que contengan ocrelizumab en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han notificado casos de reducción transitoria de linfocitos B periféricos y linfocitopenia en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de linfocitos B en lactantes tras la exposición materna a OCREVUS ZUNOVO o de productos que contengan ocrelizumab. Se desconoce la duración posible de la

reducción de linfocitos B en esos lactantes, así como el efecto de la reducción de linfocitos B sobre la seguridad y la eficacia de la vacuna [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Luego de administrar ocrelizumab a monas preñadas en dosis similares o mayores que las dosis empleadas en el contexto clínico, se observó un aumento de la mortalidad perinatal, reducción de las poblaciones de linfocitos B, y toxicidad renal, de la médula ósea y testicular en las crías sin signos de toxicidad materna [ver *Datos*].

En la población general de los EE, UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Datos

Datos en animales

OCREVUS ZUNOVO para inyección subcutánea contiene ocrelizumab e hialuronidasa [ver *Descripción (11)*].

Ocrelizumab:

- Luego de la administración intravenosa de ocrelizumab a monas durante la organogénesis (dosis de carga de 15 o 75 mg/kg en los días de gestación 20, 21 y 22, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg), se observó una reducción de los linfocitos B en el tejido linfático (bazo y ganglios linfáticos) de los fetos al administrar ambas dosis.
- La administración intravenosa de ocrelizumab (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg diarios, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) a monas preñadas durante todo el período de organogénesis y de forma continua hasta el período neonatal provocó muertes perinatales (algunas asociadas a infecciones bacterianas), toxicidad renal (glomerulopatía e inflamación), formación de folículos linfáticos en la médula ósea y disminuciones drásticas en los niveles de linfocitos B circulantes de los neonatos. La causa de las muertes neonatales es incierta; sin embargo, se detectó que ambos neonatos afectados presentaban infecciones bacterianas. Se observó una reducción en el peso testicular de los neonatos al administrar la dosis alta.
- No se identificó una dosis que no produzca efectos adversos en el desarrollo; las dosis evaluadas en los monos son 2 y 10 veces mayores que la dosis humana recomendada de 600 mg de ocrelizumab intravenoso, basada en mg/kg.

Hialuronidasa:

- En un estudio embriofetal, se administraron dosis diarias de hialuronidasa (humana recombinante) a ratones mediante inyección subcutánea durante el periodo de organogénesis, a niveles de dosis de hasta 2,200,000 U/kg, que es más de 5700 veces superior a la dosis humana. El estudio no arrojó pruebas de teratogenicidad. Se observó una reducción del peso fetal y un aumento del número de reabsorciones fetales, sin efectos detectados, con una dosis diaria de 360,000 U/kg, que es más de 940 veces superior a la dosis humana.
- En un estudio de desarrollo pre y postnatal, se han administrado dosis diarias de hialuronidasa (humana recombinante) a ratones mediante inyección subcutánea, desde la implantación hasta la lactancia y el destete, a niveles de dosis de hasta 1,100,000 U/kg, que es más de 2800 veces superior a la dosis humana. El estudio no encontró efectos adversos en la maduración sexual, el aprendizaje y la memoria, o en la fertilidad de la descendencia.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de ocrelizumab o hialuronidasa, procedentes de la administración de OCREVUS ZUNOVO, en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos del medicamento

en la producción de leche. El ocrelizumab se excretó en la leche de los monos tratados con ocrelizumab. La IgG humana se excreta en la leche humana, por lo que se desconoce la posibilidad de que la absorción de ocrelizumab provoque una disminución de células B en el lactante. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de OCREVUS ZUNOVO de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido al uso de OCREVUS ZUNOVO o debido a la afección materna subyacente.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben emplear un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y durante los 6 meses posteriores a la última infusión de OCREVUS ZUNOVO [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de OCREVUS ZUNOVO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de OCREVUS ZUNOVO no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años o más como para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra los linfocitos B que expresan el CD20. El ocrelizumab es una inmunoglobulina G1 (IgG1) glucosilada que tiene una masa molecular de aproximadamente 145 kDa.

La hialuronidasa (recombinante humana) es una endoglicosidasa utilizada para aumentar la dispersión y absorción de fármacos coadministrados cuando se administran por vía subcutánea. Se trata de una proteína glicosilada de cadena única producida por células de mamífero (ovario de hámster chino) que contiene una codificación de plásmido de ADN para un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20). La hialuronidasa (recombinante humana) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

OCREVUS ZUNOVO (ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq) inyectable para uso subcutáneo es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón pálido, que se presenta en viales monodosis. Cada 23 ml de solución contiene 920 mg de ocrelizumab, 23000 unidades de hialuronidasa (recombinante humana), ácido acético glacial (5.5 mg), metionina (34.3 mg), polisorbato 20 (13.8 mg), acetato sódico (30.2 mg), trehalosa (1889.5 mg) y agua para inyección con pH 5.3.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero se cree que está relacionado con la unión al CD20, un antígeno de la superficie celular presente en los prelinfocitos B y los linfocitos B maduros. Luego de la unión a la superficie celular de los linfocitos B, el ocrelizumab provoca una citólisis dependiente de los anticuerpos y una lisis mediada por el complemento.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Se despolimeriza mediante la enzima natural hialuronidasa. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una vida media de aproximadamente 0.5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa de OCREVUS ZUNOVO actúa de forma transitoria y local. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en un plazo de 24 a 48 horas.

12.2 Farmacodinámica

Para los recuentos de células B, se utilizan los ensayos para células B CD19⁺, ya que la presencia de ocrelizumab interfiere con el ensayo de CD20. En los estudios clínicos con OCREVUS ZUNOVO y ocrelizumab intravenoso, los recuentos de células B CD19⁺ en sangre se redujeron a los 14 días de la administración. En los estudios clínicos con ocrelizumab intravenoso, los recuentos de células B se elevaron por encima del límite inferior de la normalidad (LIN) o por encima de los recuentos basales entre infusiones de ocrelizumab al menos una vez en el 0.3% al 4.1% de los pacientes. En un estudio clínico de 51 pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso, el tiempo promedio transcurrido hasta que los recuentos de células B regresaron al valor basal o al LIN fue de 72 semanas (rango de 27 a 175 semanas) luego de la última infusión de ocrelizumab. En el plazo de 2.5 años luego de la última infusión, los recuentos de células B aumentaron hasta alcanzar el valor basal o el LIN en el 90% de los pacientes.

12.3 Farmacocinética

Tras la administración subcutánea de 920 mg de ocrelizumab, la exposición media estimada (AUC a lo largo del intervalo de dosificación de 24 semanas) fue de 3730 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$. La $C_{\text{máx}}$ media fue de 132 $\mu\text{g/ml}$ y la $t_{\text{máx}}$ se alcanzó aproximadamente a los 4 días (rango de 2 a 13 días). La biodisponibilidad absoluta estimada tras la administración subcutánea fue del 81%.

En el Estudio 4, las diferencias en las exposiciones farmacocinéticas tras la administración de OCREVUS ZUNOVO por vía subcutánea a una dosis de 920 mg/23000 unidades y de ocrelizumab por vía intravenosa a una dosis de 600 mg en pacientes con EM no fueron clínicamente significativas.

La farmacocinética (FC) del ocrelizumab en estudios clínicos de EM se ajusta a un modelo de dos compartimentos con depuración dependiente del tiempo.

Distribución

El cálculo de farmacocinética poblacional para el volumen de distribución central fue de 2.78 l. Se calculó que el volumen periférico y la depuración intercompartimental eran de 2.68 l y de 0.55 l/día, respectivamente.

Eliminación

Se calculó que la depuración constante era de 0.17 l/día, y que la depuración inicial dependiente del tiempo era de 0.05 l/día, que se redujo con una semivida de 33 semanas. La semivida de eliminación terminal fue de 20 días.

Metabolismo

El metabolismo de OCREVUS ZUNOVO no se ha estudiado de manera directa porque los anticuerpos se eliminan principalmente mediante su catabolismo.

Poblaciones específicas

Disfunción renal

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con disfunción renal leve. No se observó un cambio significativo en la farmacocinética de ocrelizumab en esos paciente.

Disfunción hepática

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con disfunción hepática leve. No se observó un cambio significativo en la farmacocinética de ocrelizumab en esos pacientes.

12.6 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Los datos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad de los métodos analíticos empleados. Además, varios factores pueden influir en la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico, incluidos la manipulación de las muestras, el momento del muestreo, interferencias medicamentosas, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de

la incidencia de anticuerpos contra OCREVUS ZUNOVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede derivar en conclusiones erróneas.

En el Estudio 4, ningún paciente dio positivo para los anticuerpos anti-fármaco (AAF) de ocrelizumab ni a los anticuerpos anti-rHuPH20 (hialuronidasa [recombinante humana]).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

OCREVUS ZUNOVO contiene ocrelizumab e hialuronidasa.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico del ocrelizumab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico del ocrelizumab. Como anticuerpo, no se espera que el ocrelizumab interactúe directamente con el ADN.

No se observaron efectos en los órganos reproductores de los monos machos tratados con ocrelizumab mediante inyección intravenosa (tres dosis de carga de 15 o 75 mg/kg, seguidas de dosis semanales de 20 o 100 mg/kg) durante 8 semanas. Tampoco se observaron efectos en el ciclo estral de las monas tratadas con ocrelizumab durante tres ciclos menstruales aplicando el mismo esquema posológico. Las dosis evaluadas en los monos son 2 y 10 veces mayores que la dosis humana recomendada de 600 mg de ocrelizumab intravenoso, basada en mg/kg.

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del organismo. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la hialuronidasa. Además, cuando se administró hialuronidasa (humana recombinante) vía subcutánea a monos cynomolgus durante 39 semanas a niveles de dosis de hasta 220.000 U/kg, que es más de 570 veces superior a la dosis humana, no se hallaron pruebas de toxicidad para el sistema reproductor masculino o femenino mediante el monitoreo periódico de los parámetros de vida, por ejemplo, análisis de semen, niveles hormonales, ciclos menstruales, y también a partir de datos de patología macroscópica, histopatología y peso de órganos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Estudios 1-3 (descritos a continuación), que establecieron la eficacia del ocrelizumab para el tratamiento de la EMR y la EMPP en adultos, se realizaron con ocrelizumab administrado por vía intravenosa. El Estudio 4 demostró una exposición comparable de OCREVUS ZUNOVO en relación con la formulación intravenosa de ocrelizumab, lo que estableció la eficacia de OCREVUS ZUNOVO [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

14.1 Ocrelizumab intravenoso en pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple

La eficacia del ocrelizumab intravenoso quedó demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, doble simulación, controlados con comparador activo y de idéntico diseño, en pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) tratados durante 96 semanas (Estudio 1: NCT01247324; y Estudio 2: NCT01412333). La dosis de ocrelizumab intravenoso fue de 600 mg cada 24 semanas (el tratamiento inicial constó de dos infusiones intravenosas de 300 mg administradas con 2 semanas de intervalo, y las dosis posteriores constaron de una única infusión intravenosa de 600 mg) y las inyecciones subcutáneas de placebo se administraron 3 veces por semana. La dosis de REBIF, el comparador activo, fue de 44 mcg administrados en inyecciones subcutáneas 3 veces por semana y las infusiones IV de placebo se administraron cada 24 semanas. Ambos estudios incluyeron a pacientes que habían experimentado al menos una recaída en el año anterior o dos recaídas en los dos años anteriores, y tenían una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de 0 a 5.5. Se excluyó a los pacientes con formas primarias progresivas de esclerosis múltiple (EM). Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en el momento de una presunta recaída. Se realizaron resonancias magnéticas cerebrales al inicio del estudio y en las semanas 24, 48 y 96.

El resultado primario tanto del Estudio 1 como del Estudio 2 fue la tasa anualizada de recaída (TAR). Otras mediciones de resultado incluyeron la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada, el número promedio de lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en T1 por RM en las semanas 24, 48 y 96, y las

lesiones hiperintensas nuevas o agrandadas en T2 por RM. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de 1 punto o más en la escala EDSS basal atribuible a la EM si la puntuación EDSS basal era de 5.5 o menos, o un aumento de 0.5 puntos o más si la puntuación EDSS basal era superior a 5.5. La progresión de la discapacidad se consideró confirmada una vez que el aumento en la escala EDSS se confirmó en una visita programada regularmente 12 semanas después de la documentación inicial del empeoramiento neurológico. La población primaria para el análisis de la progresión de la discapacidad confirmada fue la población conjunta de los Estudios 1 y 2.

En el Estudio 1, 410 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ocrelizumab intravenoso y 411 para recibir REBIF; el 11% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 17% de los tratados con REBIF no completaron el periodo de tratamiento doble ciego de 96 semanas. Las características demográficas basales y de la enfermedad estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes era de 37 años; el 66% eran mujeres. El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue de 3.8 años, el número promedio de recaídas en el año anterior fue de 1.3 y la puntuación promedio en la escala EDSS fue de 2.8; el 74% de los pacientes no habían recibido tratamiento con una terapia no esteroidea para la EM en los 2 años anteriores al estudio. Al inicio del estudio, el 40% de los pacientes presentaba una o más lesiones realizadas con Gd en T1 (media de 1.8).

En el Estudio 2, 417 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ocrelizumab intravenoso y 418 para recibir REBIF; el 14% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 23% de los tratados con REBIF no completaron el periodo de tratamiento doble ciego de 96 semanas. Las características demográficas basales y de la enfermedad estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio del estudio, la edad media de los pacientes era de 37 años; el 66% eran mujeres. El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de EM hasta la aleatorización fue de 4.1 años, el número promedio de recaídas en el año anterior fue de 1.3 y la puntuación promedio en la escala EDSS fue de 2.8; el 74% de los pacientes no habían recibido tratamiento con una terapia no esteroidea para la EM en los 2 años anteriores al estudio. Al inicio del estudio, el 40% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso presentaban una o más lesiones realizadas con Gd en T1 (media de 1.9).

En el Estudio 1 y el Estudio 2, el ocrelizumab intravenoso redujo significativamente la tasa anualizada de recaída y la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas del inicio, en comparación con el REBIF. Los resultados del Estudio 1 y el Estudio 2 se presentan en la Tabla 3 y la Figura 1.

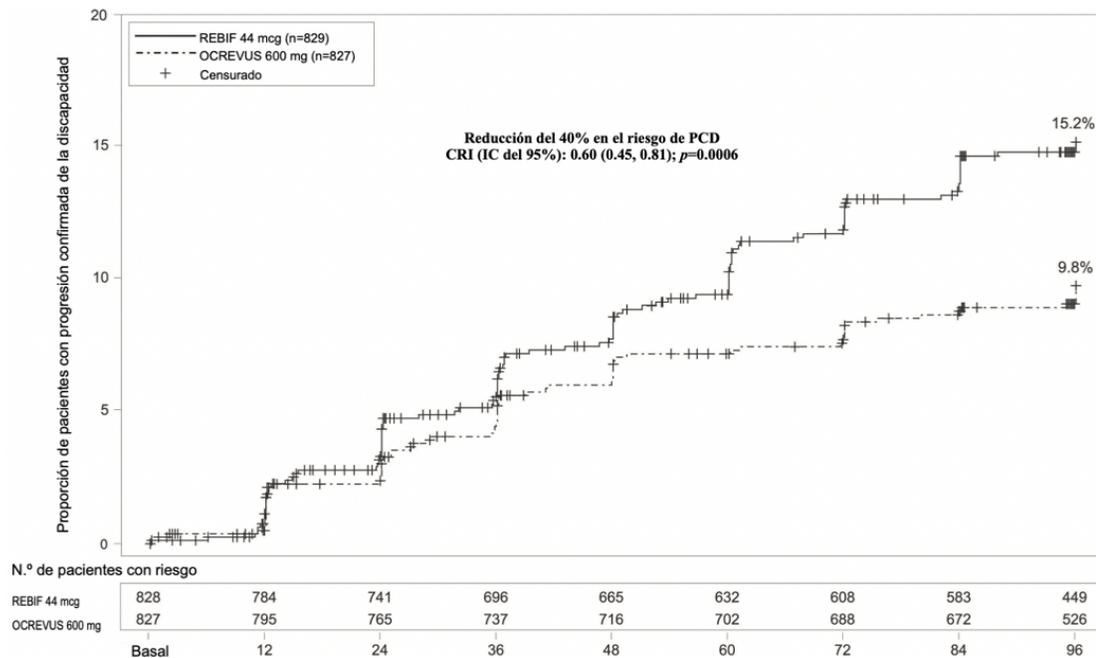
Tabla 3 Criterios de valoración clínicos y de RM clave en los pacientes con EMR de los Estudios 1 y 2

Criterios de valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	Ocrelizumab intravenoso 600 mg cada 24 semanas N=410	REBIF 44 mcg tres veces por semana N=411	Ocrelizumab intravenoso 600 mg cada 24 semanas N=417	REBIF 44 mcg tres veces por semana N=418
Criterios de valoración clínicos				
Tasa anualizada de recidivas (criterio principal de valoración)	0.156	0.292	0.155	0.290
Reducción relativa	46% (p<0.0001)		47% (p<0.0001)	
Proporción sin recidiva	83%	71%	82%	72%
Proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas ¹	9.8% Ocrelizumab intravenoso vs 15.2% REBIF			
Reducción del riesgo (análisis combinado ²)	40%; p=0.0006			
Criterios de valoración de RM				
Cantidad media de lesiones realzadas con Gd en T1 según la RM	0.016	0.286	0.021	0.416
Reducción relativa	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
Cantidad media de lesiones hiperintensas nuevas o en crecimiento en T2 según la RM	0.323	1.413	0.325	1.904
Reducción relativa	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	

¹ Definida como un incremento de 1.0 punto o más respecto de la puntuación basal según la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para los pacientes con una puntuación basal de 5.5 o inferior, o un incremento de 0.5 o superior cuando la puntuación basal es mayor de 5.5; cálculos de Kaplan-Meier en la semana 96.

² Datos combinados de manera prospectiva a partir del Estudio 1 y del Estudio 2.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier* sobre el tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad, sostenida durante, al menos, 12 semanas, cuyo evento inicial de agravamiento neurológico tuvo lugar durante el período de tratamiento doble ciego en los Estudios 1 y 2 combinados en pacientes con EMR (población combinada del análisis por intención de tratar)



*Análisis combinado preespecificado de los Estudios 1 y 2

En los análisis exploratorios por subgrupo del Estudio 1 y del Estudio 2, el efecto de ocrelizumab intravenoso en la tasa de recidiva anualizada y la progresión de la discapacidad fue similar entre los pacientes de sexo masculino y de sexo femenino.

14.2 Ocrelizumab intravenoso en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva

El Estudio 3 (NCT01194570) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP). Los pacientes fueron aleatorizados a razón de 2:1 para recibir ocrelizumab intravenoso 600 mg o un placebo en dos infusiones intravenosas de 300 mg administradas con 2 semanas de intervalo cada 24 semanas durante al menos 120 semanas. Los criterios de selección requerían una puntuación EDSS basal de 3 a 6.5 y una puntuación de 2 o más para el sistema funcional piramidal de la EDSS debido a los hallazgos en las extremidades inferiores. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas. Se realizó una resonancia magnética al inicio del estudio y en las semanas 24, 48 y 120.

En el Estudio 3, el criterio principal de valoración fue el tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad atribuible a la EM y cuya presencia se confirmara en la siguiente evaluación neurológica, al menos, 12 semanas más tarde. La progresión de la discapacidad ocurría cuando la puntuación EDSS aumentaba 1 punto o más respecto de la puntuación EDSS basal en caso de que la puntuación EDSS basal fuera de 5.5 puntos o inferior, o cuando aumentaba 0.5 puntos o más en caso de que la puntuación EDSS basal fuera superior a 5.5 puntos. En el Estudio 3, la progresión confirmada de la discapacidad también se consideraba que habría ocurrido si los pacientes que habían presentado la aparición de una progresión de la discapacidad suspendían su participación en el estudio antes de la siguiente evaluación. Otros criterios de valoración incluyeron la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies y el cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2.

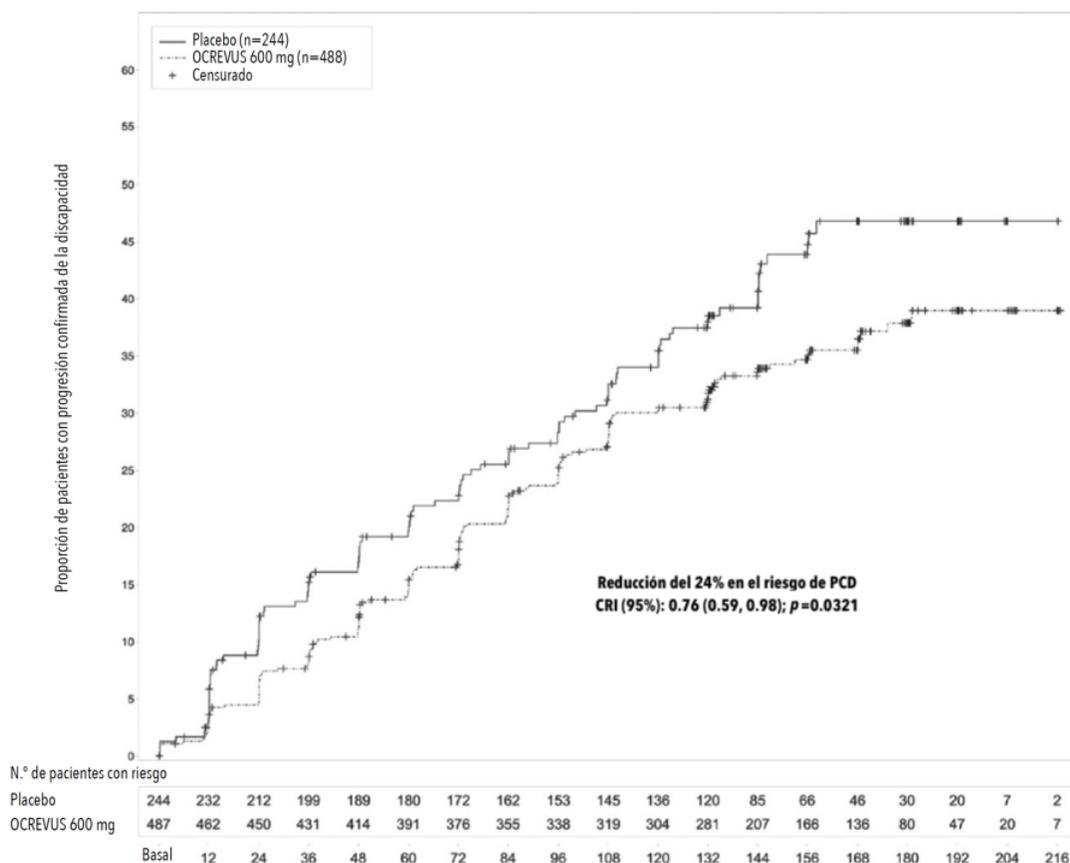
En el Estudio 3, se aleatorizaron 488 pacientes para recibir ocrelizumab intravenoso y 244 para recibir el placebo; el 21% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 34% de los pacientes tratados con el placebo no completaron el ensayo. Las características demográficas y de la enfermedad basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. En la situación basal, la media etaria de los pacientes era de 45; el 49% era de sexo femenino. La media del tiempo desde la aparición de los síntomas era de 6.7 años, la puntuación EDSS media era de 4.7, y el 26% tenía una o más lesiones realizadas con Gd en T1 en la situación basal; el 88% de los pacientes no había recibido tratamiento previo sin corticosteroides para la EM. El tiempo hasta la aparición de la progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que para los pacientes tratados con el placebo (ver la Figura 2). Los resultados del Estudio 3 se presentan en la Tabla 4 y la Figura 2.

Tabla 4 Criterios de valoración clínicos y de RM clave en los pacientes con EMPP del Estudio 3

Criterios de valoración	Estudio 3	
	Ocrelizumab intravenoso 600 mg (dos infusiones de 300 mg con dos semanas de intervalo cada 24 semanas) N=488	Placebo N=244
Criterios de valoración clínicos		
Proporción de pacientes con progresión confirmada de la discapacidad a las 12 semanas ¹	32.9%	39.3%
Reducción del riesgo	24%; p=0.0321	
Criterios de valoración de RM		
Cambio medio en el volumen de lesiones en T2, desde la situación basal hasta la semana 120 (cm ³)	-0.39	0.79
	p<0.0001	

¹ Definida como un incremento de 1.0 punto o más respecto de la puntuación EDSS basal para los pacientes con una puntuación basal de 5.5 o inferior, o un incremento de 0.5 o superior cuando la puntuación basal es mayor de 5.5.

Figura 2 Gráfico de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta la aparición de la progresión confirmada de la discapacidad, sostenida durante, al menos, 12 semanas, cuyo evento inicial de agravamiento neurológico tuvo lugar durante el período de tratamiento doble ciego en el Estudio 3.*



* Todos los pacientes incluidos en este análisis tuvieron un mínimo de 120 semanas de seguimiento. El análisis primario se basa en todos los eventos de progresión de la discapacidad acumulados, que incluyen 21 casos sin puntuación EDSS de confirmación al cabo de 12 semanas.

En la población global del Estudio 3, la proporción de pacientes con un empeoramiento del 20% confirmado al cabo de 12 semanas en la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies fue del 49% en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso, en comparación con un 59% en los pacientes tratados con el placebo (25% de reducción en el riesgo).

En los análisis exploratorios por subgrupo del Estudio 3, la proporción de pacientes de sexo femenino con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue similar entre los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y los pacientes tratados con el placebo (aproximadamente un 36% en cada grupo). En los pacientes de sexo masculino, la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada 12 semanas luego de la aparición fue aproximadamente del 30% en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y del 43% en los pacientes tratados con el placebo. Los criterios de valoración clínicos y de RM que, en términos generales, favorecieron numéricamente a ocrelizumab intravenoso en la población global y mostraron tendencias similares en los pacientes tanto de sexo masculino como de sexo femenino, incluyeron la tasa anualizada de recidivas, el cambio en el volumen de las lesiones en T2 y la cantidad de lesiones nuevas o en crecimiento en T2.

14.3 OCREVUS ZUNOVO en pacientes con EMR o EMPP

El Estudio 4 (NCT05232825) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos realizado para evaluar la biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinámica, seguridad e inmunogenicidad comparativas de OCREVUS ZUNOVO en comparación con ocrelizumab intravenoso en pacientes con EMR o EMPP.

En el Estudio 4, participaron 236 pacientes (213 con EMR, 23 con EMPP), de 18 a 65 años de edad, con una puntuación EDSS entre 0 y 6.5 al momento de la prueba de detección. Los datos demográficos eran similares y las características basales estaban equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La edad promedio era de 40 años en ambos grupos. En el grupo de OCREVUS ZUNOVO, el 35% de los pacientes eran varones y la duración media/mediana desde el diagnóstico de EM fue de 5.7/3.1 años, mientras que en el grupo de ocrelizumab IV, el 41% eran varones y la duración media/mediana fue de 4.8/2.4.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

OCREVUS ZUNOVO (ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq) inyectable para uso subcutáneo es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente e incolora a marrón pálido, que se presenta en una caja de cartón que contiene un vial monodosis de 920 mg y 23000 unidades/23 ml (40 mg y 1000 unidades/ml) (NDC 50242-554-01).

Conserve los viales de OCREVUS ZUNOVO refrigerados a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en su envase original para protegerlos de la luz. No lo congele ni lo agite.

Si es necesario, OCREVUS ZUNOVO puede retirarse y luego almacenarse nuevamente en el refrigerador. Los viales sin abrir de OCREVUS ZUNOVO pueden conservarse en el envase original durante un tiempo acumulado de hasta 12 horas sin refrigeración a una temperatura de hasta 25 °C (77 °F).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones a la inyección

Informe a los pacientes que los signos y síntomas de las reacciones a la inyección pueden ser locales o sistémicos, y que las reacciones a la inyección pueden producirse hasta 24 horas después de la inyección. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica inmediatamente si presentan signos o síntomas de reacciones a la inyección [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Infección

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica ante cualquier signo de infección durante el tratamiento o después de la última dosis [ver *Farmacología clínica (12.2)*]. Los signos incluyen: fiebre, escalofríos, tos constante, disuria o signos de herpes como llagas labiales, culebrillas o llagas genitales [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Indique a los pacientes que OCREVUS ZUNOVO puede ocasionar una reactivación de la hepatitis B y que requerirán supervisión si se encuentran en riesgo [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Aconseje a los pacientes que se han producido infecciones por herpes, incluidas infecciones graves que afectan al sistema nervioso central, la piel y los ojos, durante el tratamiento con ocrelizumab. Aconseje a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si experimentan algún signo o síntoma de infección por herpes, incluidos síntomas orales o genitales, fiebre, erupción cutánea, dolor, picazón, disminución de la agudeza visual, enrojecimiento ocular, dolor ocular, dolor de cabeza, rigidez en el cuello o cambios en el estado mental [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Vacunas

Aconseje a los pacientes que reciban todas las vacunas vivas o vivas atenuadas requeridas al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab y, siempre que sea posible, al menos 2 semanas antes para las

vacunas no vivas. No se recomienda la administración de vacunas vivas atenuadas o vivas durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y hasta alcanzar la reposición de las células B [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Informe a los pacientes que se ha producido LMP en pacientes que recibieron ocrelizumab, y que podría ocurrir con OCREVUS ZUNOVO. Informe al paciente que la LMP se caracteriza por una progresión de las deficiencias y suele conducir a la muerte o a una discapacidad grave a lo largo de semanas o meses. Instruya al paciente sobre la importancia de comunicarse con su profesional de atención médica si desarrolla algún síntoma que sugiera LMP. Informe al paciente que los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de los días o semanas e incluyen: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteraciones de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Neoplasias malignas

Indique a los pacientes que, al administrar OCREVUS ZUNOVO, existe la posibilidad de que aumente el riesgo de neoplasias malignas, incluido el cáncer de mama. Indique a los pacientes que deben seguir las pautas habituales para la detección del cáncer de mama [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Colitis inmunomediada

Indique a los pacientes que contacten de inmediato a su proveedor de atención médica si experimentan cualquier signo o síntoma de colitis, incluidos diarrea, dolor abdominal y sangre en las heces [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben emplear un método anticonceptivo eficaz mientras estén en tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y durante los 6 meses posteriores a la última inyección de OCREVUS ZUNOVO [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Indique a las pacientes que, si están embarazadas o planean quedar embarazadas mientras están bajo tratamiento con OCREVUS ZUNOVO, deben informar a su proveedor de atención médica [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

OCREVUS ZUNOVO™ [ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq]

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EE. UU. Licencia N.º 1048

OCREVUS ZUNOVO es una marca comercial de Genentech, Inc.

©2024 Genentech, Inc.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
OCREVUS ZUNOVO™ (OH-creh-vus zoo-NOH-voh)
(ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq)
inyección, para uso subcutáneo

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OCREVUS ZUNOVO?

OCREVUS ZUNOVO puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **Reacciones a la inyección:** Las reacciones a la inyección son un efecto secundario frecuente de OCREVUS ZUNOVO, que puede ser grave y podría requerir de hospitalización. Al recibir OCREVUS ZUNOVO, usted será monitoreado para ver si presenta signos y síntomas de una reacción a la inyección. Esto ocurrirá en todas las inyecciones, durante al menos 1 hora después de la inyección inicial y durante al menos 15 minutos después de las inyecciones posteriores a la primera inyección. Informe a su proveedor de atención médica o enfermero(a) si presenta alguno de estos síntomas:
 - picazón en la piel
 - dificultad para respirar
 - náuseas
 - falta de aire
 - erupción cutánea
 - irritación o dolor de la garganta
 - dolor de cabeza
 - fatiga
 - urticaria
 - sensación de desmayo
 - inflamación de la garganta
 - latidos cardíacos acelerados
 - cansancio
 - fiebre
 - mareos
 - tos o sibilancia
 - enrojecimiento de la cara (rubor)
 - dolor, hinchazón o enrojecimiento en el lugar de la inyección

Estas reacciones a la inyección pueden producirse durante la inyección o hasta 24 horas después de la inyección. Es importante que llame inmediatamente a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los signos o síntomas mencionados después de cada inyección.

- **Infección:**

- Las infecciones son un efecto secundario frecuente. OCREVUS ZUNOVO aumenta el riesgo de infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, infecciones cutáneas e infecciones por herpes. Pueden producirse infecciones graves al recibir OCREVUS ZUNOVO, las cuales pueden poner en riesgo la vida o causar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica si tiene una infección o presenta alguno de los siguientes signos de infección, incluidos fiebre, escalofríos, tos que no desaparece o dolor al orinar. Los signos de infección por herpes incluyen:

- llagas labiales
- llagas genitales
- dolor
- culebrillas
- erupción cutánea
- picazón

Los signos de una infección por herpes más grave incluyen:

- alteraciones de la visión
- dolor de cabeza intenso o persistente
- confusión
- enrojecimiento o dolor de los ojos
- rigidez del cuello

Los signos de infección pueden aparecer durante el tratamiento o después de haber recibido la última dosis de OCREVUS ZUNOVO. Informe inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene una infección. Su proveedor de atención médica debe retrasar su tratamiento con OCREVUS ZUNOVO hasta que la infección haya desaparecido.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):** Antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab, su proveedor de atención médica le hará pruebas de sangre para ver si está infectado por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el virus podría activarse nuevamente durante o después del tratamiento con OCREVUS ZUNOVO. La reactivación del virus de la hepatitis B podría causar problemas hepáticos graves, como insuficiencia hepática o la muerte. Su proveedor de atención médica controlará si usted tiene riesgo de que se reactive el virus de la hepatitis B durante el tratamiento y una vez que deje de recibir OCREVUS ZUNOVO.
- **Debilitación del sistema inmunitario:** La administración de OCREVUS ZUNOVO antes o después de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.
- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):** La LMP es una infección cerebral poco frecuente que suele provocar la muerte o una discapacidad grave, y se han reportado casos con la administración de ocrelizumab. Los síntomas de la LMP empeoran a lo largo de días o semanas. Es importante que llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene signos o síntomas neurológicos nuevos que hayan durado varios días o un empeoramiento, incluidos los problemas con:
 - pensamiento
 - equilibrio
 - vista
 - debilidad en un lado del cuerpo
 - fuerza
 - uso de brazos o piernas
- **Disminución de las inmunoglobulinas:** OCREVUS ZUNOVO puede causar una disminución de algunos tipos de inmunoglobulinas. Su proveedor de atención médica le hará algunos análisis de sangre para controlar sus niveles de inmunoglobulina en sangre.

Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OCREVUS ZUNOVO?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es OCREVUS ZUNOVO?

OCREVUS ZUNOVO es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar:

- formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EM), con la inclusión del síndrome clínico aislado, la enfermedad recidivante-remitente y la enfermedad secundaria progresiva activa en adultos.
- EM primaria progresiva, en adultos.

Se desconoce si OCREVUS ZUNOVO es seguro y eficaz en niños.

¿Quién no debe recibir OCREVUS ZUNOVO?

No reciba OCREVUS ZUNOVO si:

- tiene una infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB).
- ha tenido una reacción potencialmente mortal a la administración de ocrelizumab.
- ha tenido una reacción alérgica potencialmente mortal al ocrelizumab, la hialuronidasa o alguno de los ingredientes de OCREVUS ZUNOVO. Informe a su proveedor de atención médica si ha tenido alguna reacción alérgica a OCREVUS ZUNOVO o a cualquiera de sus ingredientes en el pasado. Consulte “¿Cuáles son los ingredientes de OCREVUS ZUNOVO?” para obtener una lista completa de los ingredientes de OCREVUS ZUNOVO.

Antes de recibir OCREVUS ZUNOVO, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- tiene o cree que tiene una infección. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OCREVUS ZUNOVO?”.
- recibe, planea recibir o alguna vez ha recibido medicamentos que afectan el sistema inmunitario, u otros tratamientos contra la EM. Estos medicamentos podrían aumentar su riesgo de contraer una infección.
- alguna vez tuvo hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B.
- tiene antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal o colitis.
- se ha vacunado recientemente o tiene programada alguna vacuna.
 - **Debe recibir las vacunas “vivas” o “vivas atenuadas” requeridas al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO. No debe recibir** vacunas “vivas” o “vivas atenuadas” mientras esté en tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y hasta que su proveedor de atención médica le indique que su sistema inmunitario ya no está debilitado.
 - **Cuando sea posible, debe recibir las vacunas “no vivas” al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO.** Si desea recibir una vacuna no viva (inactivada), incluida la vacuna de la gripe estacional, mientras está en tratamiento con OCREVUS ZUNOVO, hable con su proveedor de atención médica.
 - Si tiene un bebé y ha recibido OCREVUS ZUNOVO durante su embarazo, es importante que se lo informe al proveedor de atención médica de su bebé para que pueda decidir cuándo debe vacunar a su bebé.
- está embarazada, cree que podría estar embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si OCREVUS ZUNOVO puede dañar al bebé en gestación. Debe utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con OCREVUS ZUNOVO y durante los 6 meses siguientes a la última inyección de OCREVUS ZUNOVO. Hable con su proveedor de atención médica sobre qué método anticonceptivo es adecuado para usted durante este período. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras está en tratamiento con OCREVUS ZUNOVO.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si OCREVUS ZUNOVO pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé si recibe OCREVUS ZUNOVO.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré el OCREVUS ZUNOVO?

- OCREVUS ZUNOVO debe ser administrado por un profesional de la salud.
- OCREVUS ZUNOVO se administra en forma de inyección (inyección subcutánea) en el estómago.
- Antes del tratamiento con OCREVUS ZUNOVO, su proveedor de atención médica le administrará un corticosteroide y un antihistamínico para ayudar a reducir las reacciones a la inyección (para que sean menos frecuentes y de menor intensidad). También podría recibir otros medicamentos para ayudar a reducir las reacciones a la inyección. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OCREVUS ZUNOVO?”.
- Cada inyección durará unos 10 minutos y se administrará cada 6 meses.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OCREVUS ZUNOVO?

OCREVUS ZUNOVO podría causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OCREVUS ZUNOVO?”.
- **Riesgo de cánceres (neoplasias malignas), incluido el cáncer de mama:** Siga las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre las pruebas estándar de detección del cáncer de mama.
- **Inflamación del colon o colitis:** Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma de colitis, como:
 - Diarrea (heces blandas) o evacuaciones intestinales más frecuentes de lo habitual
 - Heces negras, alquitranadas, pegajosas o con sangre o muco
 - Dolor o sensibilidad intensos en la zona del estómago (abdomen)

Los efectos secundarios más frecuentes de OCREVUS ZUNOVO incluyen:

- reacciones a la inyección
- infecciones de las vías respiratorias
- infecciones cutáneas

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de OCREVUS ZUNOVO.

Llame a su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de OCREVUS ZUNOVO.

A veces, los medicamentos se recetan para fines diferentes de los indicados en la Guía del medicamento. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre de OCREVUS ZUNOVO dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de OCREVUS ZUNOVO?

Ingrediente activo: ocrelizumab e hialuronidasa-ocsq.

Ingredientes inactivos: ácido acético glacial, metionina, polisorbato 20, acetato de sodio, trehalosa y agua para inyección.

Fabricado por: Genentech, Inc., Un miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

EE. UU. Licencia N° 1048

Para más información, visite www.OCREVUS.com o llame al 1-844-627-3887.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Fecha de publicación: 9/2024