

Drug Regulatory Affairs

KESIMPTA®

(ofatumumab)

20mg/0.4ml solución inyectable en pluma precargada

Inserto

Date: Abril 2024

Document version: NPI basado en el inserto de FDA aprobado en abril de 2024, correspondiente a la versión CDS 2023-PSB/GLC-1370-s del 8 de agosto de 2023.

KESIMPTA® 20mg/0.4ml solución inyectable en pluma precargada

Ofatumumab

1 INDICACIONES Y USO

KESIMPTA está indicado para el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), para incluir el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente recurrente y la enfermedad activa secundaria progresiva, en adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones antes de la primera dosis de KESIMPTA

Detección del virus de la hepatitis B

Antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA, se debe realizar una prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB). KESIMPTA está contraindicado en pacientes con infección activa por el VHB confirmada por resultados positivos en las pruebas del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBs] y anti-VHB. En los pacientes con resultado negativo para HBs y positivo para el anticuerpo contra el antígeno central del virus de la hepatitis B [AcHBc+] o que son portadores del VHB [HBs+], consulte a hepatólogos antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA y durante dicho tratamiento [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Inmunoglobulinas séricas

Antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA, se debe realizar un análisis para la detección cuantitativa de inmunoglobulinas séricas [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. En el caso de pacientes con concentraciones séricas bajas de inmunoglobulinas, consulte a expertos en inmunología antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA.

Vacunas

Puesto que no se recomienda la aplicación de vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento y tras su interrupción hasta la recuperación de linfocitos B, todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA si se trata de vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuadas y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de comenzar a administrar KESIMPTA en el caso de vacunas inactivadas [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.2 Posología recomendada

La dosis recomendada de KESIMPTA es:

- dosis iniciales de 20 mg, mediante inyección subcutánea, en las semanas 0, 1 y 2; seguidas de
- dosis posteriores de 20 mg, mediante inyección subcutánea una vez al mes, a partir de la semana 4.

Omisión de una dosis

En el caso de omitir una inyección de KESIMPTA, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Luego, las dosis sucesivas deben administrarse según los intervalos recomendados.

2.3 Instrucciones de administración

Debe administrarse únicamente mediante inyección subcutánea.

KESIMPTA está previsto para que el paciente se lo administre como inyección subcutánea.

Administre KESIMPTA por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la cara externa del brazo. No se aplique la inyección en ninguna zona de la piel que tenga lunares, cicatrices, estrías o que esté dolorida, magullada, enrojecida, descamada o dura.

La primera inyección de KESIMPTA debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Las jeringas y plumas Sensoready® de KESIMPTA son para un solo uso y deben desecharse después de utilizarlas. Consulte las instrucciones de uso para ver las instrucciones completas de administración.

2.4 Preparación de KESIMPTA

Las «instrucciones de uso» de KESIMPTA para cada presentación contienen instrucciones más detalladas sobre la preparación del producto.

Antes de la administración, retire la pluma Sensoready o la jeringa precargada de KESIMPTA del refrigerador y deje que KESIMPTA alcance la temperatura ambiente durante unos 15 a 30 minutos. NO retire la cubierta de la aguja mientras espera que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas o cambios de color, siempre que la solución y el envase lo permitan. No deben usarse si el líquido contiene partículas visibles o está turbio.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KESIMPTA es una solución de límpida a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarillo parduzca, que se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

- Inyección: 20 mg/0,4 ml en una pluma Sensoready precargada unidosis.

4 CONTRAINDICACIONES

KESIMPTA está contraindicado en pacientes con:

- Infección activa por el VHB [*véase Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Antecedentes de hipersensibilidad al ofatumumab o de reacción relacionada con la inyección de KESIMPTA potencialmente mortal. Las reacciones de hipersensibilidad han consistido en anafilaxia y angioedema [*véase Advertencias y precauciones (5.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones

Se han observado infecciones bacterianas y fúngicas graves, en algunos casos potencialmente mortales o mortales, e infecciones víricas nuevas o reactivadas durante el tratamiento con anticuerpos anti-CD20 reductores de los linfocitos B.

En los estudios 1 y 2 de KESIMPTA [*véase Estudios clínicos (14)*], la tasa global de infecciones e infecciones graves en los pacientes tratados con KESIMPTA fue similar a la de los pacientes tratados con teriflunomida (51,6% frente al 52,7% y 2,5% frente al 1,8%, respectivamente). Las infecciones más frecuentes comunicadas por los pacientes tratados con KESIMPTA en los ensayos clínicos aleatorizados de esclerosis múltiple recurrente (EMR) incluyeron infección respiratoria de vías altas (39%) e infección urinaria (10%). Se debe retrasar la administración de KESIMPTA en pacientes con una infección activa hasta que esta desaparezca.

Posible aumento del riesgo de efectos inmunosupresores con otros inmunosupresores

Al iniciar el tratamiento con KESIMPTA después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después del tratamiento con KESIMPTA, debe tenerse en cuenta que existe la posibilidad de que se incrementen los efectos inmunosupresores [*véanse Interacciones farmacológicas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.2)*]. No se ha estudiado la administración de KESIMPTA en combinación con otros tratamientos para la EM.

Virus de la hepatitis B

Reactivación

No hubo notificaciones de reactivación del VHB en pacientes con EM tratados con KESIMPTA. Sin embargo, se ha producido una reactivación del VHB, que en algunos casos provocó hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes tratados con ofatumumab por leucemia linfocítica crónica (LLC) (con dosis intravenosas superiores a la dosis recomendada en la EM pero con una duración del tratamiento más corta) y en pacientes tratados con otros anticuerpos anti-CD20.

Infección

KESIMPTA está contraindicado en pacientes con hepatitis B activa. Se han producido infecciones mortales causadas por el VHB en pacientes que no habían sufrido una infección previa tratados con ofatumumab para la LLC (con dosis intravenosas superiores a la dosis recomendada en la EM, pero con una duración del tratamiento más corta). En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con KESIMPTA. Como exigencia mínima, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs) y de los anticuerpos contra el antígeno central del virus de la hepatitis B (AcHBc). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las pautas locales. En los pacientes con resultado negativo para HBs y positivo para el anticuerpo contra el antígeno central del virus de la hepatitis B [AcHBc+] o que son portadores del VHB [HBs+], consulte a hepatólogos antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA y durante dicho tratamiento. Es necesario vigilar y tratar a estos pacientes siguiendo las normas médicas locales para prevenir la infección por el VHB o su reactivación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección vírica oportunista del cerebro causada por el virus de John Cunningham (VJC) que, por lo general, aparece en pacientes inmunodeprimidos y que suele causar la muerte o una discapacidad severa. Aunque no se han comunicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con KESIMPTA en los estudios clínicos sobre EMR, se han producido casos de LMP con desenlace mortal en pacientes tratados con ofatumumab para la leucemia linfocítica crónica (con dosis intravenosas considerablemente mayores que la dosis recomendada para la EM, pero con una duración del tratamiento más corta). También se han observado infecciones por el VJC, que pueden dar lugar a leucoencefalopatía multifocal progresiva, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otros tratamientos para la EM. Ante el primer signo o síntoma indicativo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe interrumpir la administración de KESIMPTA y realizar una evaluación diagnóstica adecuada. Los hallazgos de la resonancia magnética (RM) pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Los síntomas típicos asociados a la leucoencefalopatía multifocal progresiva son variados, progresan a lo largo de días o semanas y pueden consistir en una debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración visual y cambios en la actividad mental, memoria y orientación, lo que provoca confusión y cambios de personalidad.

Si se confirma la presencia de LMP, debe interrumpirse el tratamiento con KESIMPTA.

Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA si se trata de vacunas elaboradas con microorganismos vivos o vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de comenzar a administrar KESIMPTA en el caso de vacunas inactivadas.

KESIMPTA podría interferir en la eficacia de las vacunas inactivadas.

No se ha estudiado la seguridad de las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o las vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos después del tratamiento con KESIMPTA. Se desaconseja el uso de estas vacunas durante el tratamiento y tras su interrupción, hasta la recuperación de linfocitos B [*véase Farmacología clínica (12.2)*].

Vacunación de lactantes nacidos de madres tratadas con KESIMPTA durante el embarazo

Los lactantes de madres tratadas con KESIMPTA durante el embarazo no deben recibir vacunas elaboradas con microorganismos vivos ni vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos hasta haber confirmado la recuperación de las cifras de linfocitos B en los bebés. El agotamiento de linfocitos B en estos lactantes podría aumentar los riesgos de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

Pueden administrarse vacunas inactivadas, según estén indicadas, antes de la recuperación de los recuentos de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de las respuestas inmunitarias provocadas por la vacuna, que incluya la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora.

5.2 Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad

KESIMPTA puede provocar reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser graves o potencialmente mortales.

En los estudios 1 y 2, se notificaron reacciones sistémicas y locales a la inyección en el 21% y el 11% de los pacientes tratados con KESIMPTA, en comparación con el 15% y el 6% de los pacientes tratados con teriflunomida que recibieron inyecciones de placebo equivalentes, respectivamente [*véanse Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)*].

Las reacciones relacionadas con la inyección con síntomas sistémicos observadas en los estudios clínicos se produjeron con mayor frecuencia en las 24 horas siguientes a la primera inyección, pero también se observaron con inyecciones posteriores. Los síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga. En su mayoría (99,8%) fueron de severidad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos sobre EMR.

Desde la comercialización, se han notificado otras reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y otras reacciones de hipersensibilidad, en concreto, anafilaxia, angioedema, prurito, exantema, urticaria, eritema, broncoespasmo, irritación faríngea, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubor, hipotensión, mareo, náuseas y taquicardia. La mayoría de los casos no fueron graves y se produjeron con la primera inyección. La mayoría de los casos graves ocasionaron la suspensión definitiva de KESIMPTA.

Los síntomas de las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad aguda. Se puede producir una reacción de hipersensibilidad con cualquier inyección. La

aparición de síntomas nuevos o más severos que los experimentados con las inyecciones anteriores debe incitar a pensar en una posible reacción de hipersensibilidad.

En los estudios clínicos sobre EMR, la premedicación con corticoesteroides, antihistamínicos o paracetamol tuvo escaso efecto beneficioso. La primera inyección de KESIMPTA debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado. Si se producen reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe indicar a los pacientes que presenten síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la inyección o reacciones de hipersensibilidad con KESIMPTA que busquen atención médica inmediata.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad o una reacción sistémica potencialmente mortal relacionada con la inyección, se debe suspender inmediatamente y de forma definitiva la administración de KESIMPTA [véase *Contraindicaciones (4)*]. Si se reanuda la administración de KESIMPTA después de una reacción sistémica relacionada con la inyección severa (pero no potencialmente mortal) o de otro evento tras el cual se considere adecuada la reexposición, la siguiente inyección de KESIMPTA se administrará bajo observación clínica. Si se produce una reacción relacionada con la inyección de leve a moderada, se considerará la reexposición bajo observación clínica.

Los síntomas locales de las reacciones en la zona de inyección observados en los estudios clínicos fueron eritema, hinchazón, picazón y dolor. Si se presentan reacciones relacionadas con la inyección locales, se recomienda la administración de tratamiento sintomático.

5.3 Reducción de inmunoglobulinas

Como cabía esperar con cualquier tratamiento reductor de los linfocitos B, se observó una disminución de la concentración de inmunoglobulinas. Se notificó una disminución de la inmunoglobulina M (IgM) en el 7,7% de los pacientes tratados con KESIMPTA, en comparación con el 3,1% de los pacientes tratados con teriflunomida en los ensayos clínicos sobre EMR [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. El tratamiento se interrumpió debido a una disminución de las inmunoglobulinas en el 3,4% de los pacientes tratados con KESIMPTA y en el 0,8% de los pacientes tratados con teriflunomida. No se observó reducción de la inmunoglobulina G (IgG) al final del estudio. Deben vigilarse las concentraciones séricas cuantitativas de inmunoglobulinas durante el tratamiento, sobre todo en los pacientes con infecciones oportunistas o recurrentes, y tras la interrupción del tratamiento hasta la recuperación de linfocitos B. Considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con KESIMPTA si un paciente con concentraciones bajas de inmunoglobulinas presenta una infección oportunista grave o infecciones recurrentes, o si la hipogammaglobulinemia prolongada requiere tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

5.4 Riesgo fetal

Según los datos en animales, KESIMPTA puede causar daño fetal debido a la linfocitopenia B y reducir la respuesta humoral en las crías expuestas a KESIMPTA en el útero. Se han comunicado casos de agotamiento de linfocitos B periféricos y linfocitopenia transitorios en lactantes nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 reductores de los linfocitos B durante el embarazo. Informe a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz mientras reciban KESIMPTA y durante al menos 6 meses después de la última dosis [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se comentan con más detalle en otras partes de la ficha técnica:

- Infecciones [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Reducción de las inmunoglobulinas [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con un fármaco no puede compararse directamente con la registrada en los ensayos con otro fármaco, y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la clínica práctica clínica.

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron KESIMPTA en estudios clínicos. En los estudios 1 y 2, 1882 pacientes con EMR fueron asignados aleatoriamente, de los cuales 946 recibieron tratamiento con KESIMPTA durante una mediana de la duración de 85 semanas, y el 33% de estos pacientes recibieron KESIMPTA durante un máximo de 120 semanas [véase *Estudios clínicos (14.1)*]. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en más del 10% de los pacientes tratados con KESIMPTA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con teriflunomida fueron infecciones respiratorias de vías altas, reacciones (sistémicas) relacionadas con la inyección, cefalea y reacciones (locales) en la zona de inyección. La causa más frecuente de la interrupción del tratamiento en los

pacientes tratados con KESIMPTA fue la concentración baja de inmunoglobulina M (3,3%), definida en los protocolos de los ensayos como valores de IgM un 10% por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN).

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los estudios 1 y 2.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con EMR con una incidencia de al menos el 5% con KESIMPTA y una incidencia mayor que con la teriflunomida (estudios 1 y 2 agrupados)

Reacciones adversas	KESIMPTA 20 mg N = 946 %	Teriflunomida 14 mg N = 936 %
Infección de las vías respiratorias altas ^a	39	38
Reacciones (sistémicas) relacionadas con la inyección	21	15
Cefalea	13	12
Reacciones (locales) en la zona de inyección	11	6
Infección urinaria	10	8
Dolor de espalda	8	6
Disminución de inmunoglobulina M en sangre	6	2
^a Incluye lo siguiente: rinofaringitis, infección respiratoria de vías altas, gripe, sinusitis, faringitis, rinitis, infección respiratoria vírica de vías altas, amigdalitis, sinusitis aguda, faringoamigdalitis, laringitis, faringitis estreptocócica, rinitis vírica, sinusitis bacteriana, amigdalitis bacteriana, faringitis vírica, amigdalitis vírica, sinusitis crónica, herpes nasal, traqueítis.		

Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones en la zona de inyección

La incidencia de reacciones (sistémicas) relacionadas con la inyección alcanzó el valor máximo con la primera inyección (14,4%) y disminuyó con las inyecciones siguientes (4,4% con la segunda y <3% con la tercera inyección). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron en su mayoría (99,8%) de severidad leve o moderada. Dos de los pacientes (0,2%) tratados con KESIMPTA comunicaron reacciones graves relacionadas con la inyección. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección fue potencialmente mortal. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga.

Además de estas reacciones sistémicas relacionadas con la inyección las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas fueron de severidad leve o moderada. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

En los estudios 1 y 2, se observó una disminución de la concentración media de IgM en los pacientes tratados con KESIMPTA; no obstante, no se asoció a un mayor riesgo de infecciones [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)]. En el 14,3% de los pacientes de los estudios 1 y 2, el tratamiento con KESIMPTA causó una reducción de la concentración de IgM sérica por debajo de 0,34 g/l. KESIMPTA se asoció a una disminución del 4,3% en las concentraciones medias de IgG después de 48 semanas de tratamiento y un aumento del 2,2% después de 96 semanas.

6.2 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la toma de muestras, los medicamentos coadministrados y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, comparar la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con la incidencia de otros medicamentos que contienen ofatumumab puede inducir a error.

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (ACF) inducidos por el tratamiento en 2 de 914 (0,2%) pacientes tratados con KESIMPTA; no se identificaron pacientes con ACF potenciadores o neutralizantes del tratamiento. En ninguno de los pacientes la presencia de ACF afectó la farmacocinética, el perfil toxicológico o la cinética de los linfocitos B; sin embargo, estos datos no son suficientes para evaluar el efecto de los ACF en la seguridad y la eficacia de KESIMPTA.

6.3 Experiencia desde la comercialización

Desde la comercialización de KESIMPTA se han identificado las reacciones adversas siguientes. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones o confirmar una relación causal con la exposición al fármaco.

Sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad (*véase el apartado Advertencias y precauciones [5.2]*)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

La coadministración de KESIMPTA con inmunosupresores, incluidos los corticoesteroides sistémicos, puede aumentar el riesgo de infección. Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario cuando se administran tratamientos inmunosupresores junto con KESIMPTA.

Cuando se sustituyan tratamientos que poseen efectos inmunitarios, debe tenerse presente la duración y el mecanismo de acción de esos tratamientos, dada la posibilidad de posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de KESIMPTA.

8 USO EN POBLACIONES CONCRETAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo en el que se vigilan los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a KESIMPTA durante la gestación. Se alienta a los profesionales sanitarios a inscribir a pacientes embarazadas; además, las mujeres embarazadas pueden inscribirse ellas mismas en el estudio «MotherToBaby Pregnancy Study in Multiple Sclerosis» llamando al 1-877-311-8972, enviando un correo electrónico a MotherToBaby@health.ucsd.edu o a través de www.mohtertobaby.org/join-study.

Resumen de los riesgos

No hay suficientes datos sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de KESIMPTA en mujeres embarazadas. El ofatumumab podría atravesar la placenta y causar el agotamiento de linfocitos B en el feto, según los resultados de los estudios en animales (*véase Datos*).

Se han comunicado casos de agotamiento de linfocitos B periféricos y linfocitopenia transitorios en lactantes nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Las concentraciones de linfocitos B en lactantes tras la exposición materna a KESIMPTA no se han estudiado en ensayos clínicos. Se desconoce la posible duración del agotamiento de linfocitos B en los lactantes que estuvieron expuestos al ofatumumab en el útero. Tampoco se conocen las consecuencias de este agotamiento en la seguridad y la eficacia de las vacunas. Evite administrar vacunas elaboradas con microorganismos vivos a recién nacidos y lactantes expuestos a KESIMPTA en el útero hasta la recuperación de los linfocitos B [*véanse Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.2)*].

Tras la administración de ofatumumab a macacas preñadas, se observó un aumento de la mortalidad, una disminución de las poblaciones de linfocitos B y una alteración de la función inmunitaria en las crías, sin que se observara toxicidad materna, con concentraciones plasmáticas considerablemente mayores que las observadas en los seres humanos (*véase Datos*).

En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en embarazos confirmados clínicamente es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de malformaciones congénitas más importantes y abortos espontáneos en la población indicada.

Datos

Datos en animales

La administración intravenosa de ofatumumab (dosis semanales de 0, 20 o 100 mg/kg) a macacas preñadas durante el período de organogénesis (días 20 a 50 de gestación) no produjo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo, se observó un agotamiento de linfocitos B en los fetos con ambas dosis cuando se evaluaron el día 100 de gestación. La exposición plasmática (C_{ave}) a la dosis sin efecto observado (100 mg/kg) para los efectos adversos sobre el desarrollo embrionario fue más de 5000 veces mayor que en los seres humanos con la dosis de mantenimiento recomendada en seres humanos de 20 mg. No se identificó una dosis sin efecto observado para los efectos sobre los linfocitos B; la exposición plasmática (C_{ave}) a la dosis con efecto bajo (20 mg/kg) fue aproximadamente 780 veces mayor que en los seres humanos con la dosis de mantenimiento recomendada en seres humanos (DMRH) de 20 mg/mes.

La administración intravenosa de ofatumumab (5 dosis semanales de 0, 10 y 100 mg/kg, seguidas de dosis quincenales de 0, 3 y 20 mg/kg) a macacas preñadas durante la gestación no produjo efectos adversos sobre el desarrollo de las crías. Sin embargo, se observaron muerte posnatal, agotamiento de linfocitos B y alteración de la función inmunitaria en las crías con la dosis alta. Las muertes con la dosis alta se consideraron secundarias al agotamiento de linfocitos B. La exposición plasmática (C_{ave}) en las progenitoras a la dosis sin efecto observado (100/20 mg/kg) para los efectos adversos sobre el desarrollo fue unas 500 veces mayor que la observada en los seres humanos con la DMRH. No se estableció una dosis sin efecto observado para la mortalidad y los efectos inmunitarios en las crías debido al número limitado de crías evaluables con la dosis baja.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de ofatumumab en la leche materna, los efectos sobre los bebés alimentados con leche materna ni sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. La IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce la posibilidad de que la absorción del ofatumumab provoque el agotamiento de linfocitos B en el lactante. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir KESIMPTA y cualquier posible efecto adverso en el lactante causado por KESIMPTA o por la enfermedad subyacente de la madre.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban KESIMPTA y durante 6 meses después del último tratamiento con KESIMPTA [*véanse Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de KESIMPTA no incluyeron un número suficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de forma diferente de los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante y de isotipo IgG1 (inmunoglobulina G1), que se une al antígeno CD20 humano expresado en los linfocitos B. Se produce en una línea celular murina NS0 y consta de dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas κ de la IgG1; tiene un peso molecular de aproximadamente 146 kDa.

La solución inyectable de KESIMPTA (ofatumumab) es una solución estéril y sin conservantes para uso subcutáneo.

Cada pluma Sensoready o jeringa precargada de 20 mg/0,4 ml de KESIMPTA administra 0,4 ml de solución. Cada 0,4 ml contiene 20 mg de ofatumumab y arginina (4 mg), edetato de disodio (0,007 mg), polisorbato 80 (0,08 mg), acetato de sodio trihidrato (2,722 mg), cloruro de sodio (1,192 mg) y agua para inyectables, USP con un pH de 5,5. Se puede haber añadido ácido clorhídrico para ajustar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo exacto por el que el ofatumumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implica la unión al CD20, un antígeno de superficie celular presente en los linfocitos pre-B y B maduros. Después de la unión en la superficie celular a los linfocitos B, el ofatumumab produce citólisis celular dependiente de anticuerpos y lisis mediada por el complemento.

12.2 Farmacodinámica

Agotamiento de linfocitos B

Para las cifras de linfocitos B, se utilizan ensayos de linfocitos B CD19+ porque la presencia de ofatumumab interfiere con el ensayo de CD20. En los estudios 1 y 2, KESIMPTA administrado como se recomienda, produjo una reducción de los linfocitos B CD19+ por debajo del LIN en el 77,0% y el 78,8% de los pacientes, respectivamente, una semana después del inicio del tratamiento, y en el 95,0% y el 95,8% de los pacientes, respectivamente, dos semanas después del inicio del tratamiento [*véanse Posología y administración (2.2) y Estudios clínicos (14)*]. También en estos estudios, en la semana 12, entre el 99,3% y el 99,5% de los pacientes tenían cifras de linfocitos B CD19+ por debajo del LIN. Las cifras de linfocitos B CD19+ permanecieron por debajo del LIN en aproximadamente el 97% de los pacientes del

estudio 1 y el 92% de los pacientes del estudio 2 desde las 12 hasta las 120 semanas mientras recibían tratamiento con KESIMPTA.

En un estudio de bioequivalencia en el que se utilizó el mismo esquema posológico que en los estudios 1 y 2, antes del inicio de la fase de mantenimiento, se alcanzaron cifras totales de linfocitos B CD19+ por debajo del umbral definido de 10 células/ μ l en el 94% de los pacientes a partir de la semana 4 y en el 98% de los pacientes a partir de la semana 12.

Recuperación de linfocitos B

Los datos de los estudios 1 y 2 indican una mediana de tiempo de 24,6 semanas hasta la recuperación de linfocitos B ya sea al LIN o al valor basal tras la interrupción del tratamiento. La modelización y simulación farmacocinéticas y farmacodinámicas de la recuperación de linfocitos B han confirmado estos datos, y predicen una mediana de tiempo de 23 semanas hasta la recuperación de linfocitos B al LIN tras interrumpir el tratamiento.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Una dosis subcutánea de 20 mg cada 4 semanas da lugar a un AUC_{τ} media de 483 μ g·h/ml y a una $C_{máx}$ media de 1,43 μ g/ml en el estado de equilibrio.

Se piensa que el ofatumumab, una vez administrado por vía subcutánea, se absorbe principalmente a través del sistema linfático como otros anticuerpos monoclonales terapéuticos.

Distribución

Se estimó que el volumen de distribución en el estado de equilibrio era de 5,42 l tras la administración subcutánea de una dosis repetida de 20 mg de KESIMPTA.

Eliminación

El ofatumumab se elimina tanto por vías catabólicas lineales como por una vía no lineal mediada por los linfocitos B, lo que da lugar a una vida media de eliminación no constante. Al principio, una cifra inicial de linfocitos B más alta provoca una mayor eliminación mediada por los linfocitos B y una vida media más corta del ofatumumab. A medida que se agotan los linfocitos B, predomina la vía catabólica, lo que prolonga relativamente más la vida media del ofatumumab que al comienzo del tratamiento, cuando se disponía de ambas vías de eliminación. Tras el agotamiento de linfocitos B, se estimó que la depuración era de 0,34 l/día después de la administración subcutánea repetida de inyecciones de 20 mg de KESIMPTA. Se estimó que la vida media en el estado de equilibrio fue de aproximadamente 16 días después de la administración subcutánea de dosis repetidas de 20 mg de KESIMPTA.

Metabolismo

Por ser una proteína, la vía metabólica previsible del ofatumumab es la degradación a aminoácidos y péptidos pequeños, por parte de enzimas proteolíticas ampliamente presentes.

Excreción

No es probable que el ofatumumab, un anticuerpo monoclonal, se excrete por vía renal.

Poblaciones específicas

Las características de la población que se mencionan a continuación no tienen un efecto clínicamente trascendente sobre la farmacocinética del ofatumumab: peso corporal, sexo biológico, edad, raza o cifras iniciales de linfocitos B.

Pacientes con disfunción renal/hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del ofatumumab en pacientes con disfunción renal o hepática.

Estudios de interacción farmacológica

El ofatumumab no comparte una vía de depuración común con los fármacos químicos metabolizados por el sistema del citocromo P450 u otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Además, no hay pruebas de que los anticuerpos monoclonales anti-CD20 intervengan en la regulación de la expresión de enzimas metabolizadoras de fármacos. Las interacciones entre KESIMPTA y otros medicamentos no se han investigado en estudios formales.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis para evaluar el poder carcinógeno del ofatumumab.

Mutagénesis

No se han realizado estudios para evaluar el poder mutágeno del ofatumumab. Puesto que el ofatumumab es un anticuerpo, no se prevé que interaccione directamente con el ADN.

Alteración de la fecundidad

No se observaron efectos sobre los parámetros reproductivos, como hormonas, ciclo menstrual, análisis de espermatozoides o evaluación histopatológica de los órganos reproductores, en macacos macho o hembra a los que se administró ofatumumab mediante inyección intravenosa (5 dosis semanales de 0, 10 y 100 mg/kg, seguidas de dosis quincenales de 0, 3 y 20 mg/kg). Las exposiciones plasmáticas (C_{ave}) a la dosis alta evaluada en macacos son más de 500 veces mayores que en los seres humanos con la dosis de mantenimiento recomendada en seres humanos de 20 mg/mes.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de KESIMPTA se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y doble simulación, comparativos con tratamiento activo de referencia y de idéntico diseño, en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple [estudio 1 (NCT02792218) y estudio 2 (NCT02792231)]. En ambos estudios se incluyeron pacientes con al menos una recaída en el año anterior, dos recaídas en los 2 años anteriores o la presencia de una lesión en T1 realzada con gadolinio (GdE) en el año anterior. Los pacientes también debían tener una puntuación de 0 a 5,5 en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, Expanded Disability Status Scale).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 20 mg de KESIMPTA por vía subcutánea los días 1, 7 y 14, seguidos de 20 mg cada 4 semanas a partir de entonces, empezando en la semana 4 con un placebo oral diario, o el tratamiento activo de referencia, la teriflunomida, en una dosis de 14 mg por vía oral una vez al día con un placebo administrado por vía subcutánea los días 1, 7, 14, y cada 4 semanas a partir de entonces. La duración del tratamiento en cada paciente fue variable, y dependió del momento en que se cumplían los criterios correspondientes al final del estudio. La duración máxima del tratamiento para cada paciente fue de 120 semanas. Se realizaron evaluaciones neurológicas al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento enmascarado y en el momento en que se sospechaba una recaída. Se realizaron RM cerebrales al inicio y al cabo de 1 y 2 años.

En ambos estudios, el criterio de valoración principal fue la tasa anualizada de recaídas (TAR) a lo largo del período de tratamiento. Otros criterios de valoración adicionales fueron: 1) el tiempo transcurrido hasta la progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses en las poblaciones agrupadas, 2) el número de lesiones en T1 realzadas con GdE por exploración en las semanas 48 y 96, y 3) la tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas en la RM. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento en la escala EDSS de al menos 1,5; 1 o 0,5 puntos en los pacientes con una puntuación inicial en la EDSS de 0, 1-5 o 5,5 o más, respectivamente.

En el estudio 1, se aleatorizó a un total de 927 pacientes para recibir KESIMPTA ($n = 465$) o teriflunomida ($n = 462$). De los pacientes aleatorizados a KESIMPTA, el 90% completó el estudio; de los aleatorizados a teriflunomida, el 81% completó el estudio. Las características demográficas y nosológicas en los distintos grupos de tratamiento estaban bien equilibradas. La media de edad fue de 38 años, el 89% eran de raza blanca y el 69% eran mujeres. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la EM fue de 5,7 años y la mediana de la puntuación en la escala EDSS al inicio fue de 3,0; el 60% había recibido un tratamiento no esteroideo para la EM. Al inicio, la media del número de recaídas en el año anterior fue de 1 y la media del número de lesiones en T1 realzadas con GdE por exploración de RM fue de 1,5.

En el estudio 2, se aleatorizó a un total de 955 pacientes para recibir KESIMPTA ($n = 481$) o teriflunomida ($n = 474$). De los pacientes aleatorizados a KESIMPTA, el 83% completó el estudio; de los aleatorizados a teriflunomida, el 82% completó el estudio. Las características demográficas y nosológicas en los distintos grupos de tratamiento estaban bien equilibradas. La media de edad fue de 38 años, el 87% eran de raza blanca y el 67% eran mujeres. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de la EM fue de 5,5 años y la mediana de la puntuación en la escala EDSS al inicio fue de 2,5; el 61% había recibido un tratamiento no esteroideo para la EM. Al inicio, la media del número de recaídas en el año anterior fue de 1,3 y la media del número de lesiones en T1 realzadas con GdE por exploración de RM fue de 1,6.

En ambos estudios, KESIMPTA disminuyó significativamente la TAR en comparación con la teriflunomida.

KESIMPTA redujo significativamente el riesgo de progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses en comparación con la teriflunomida.

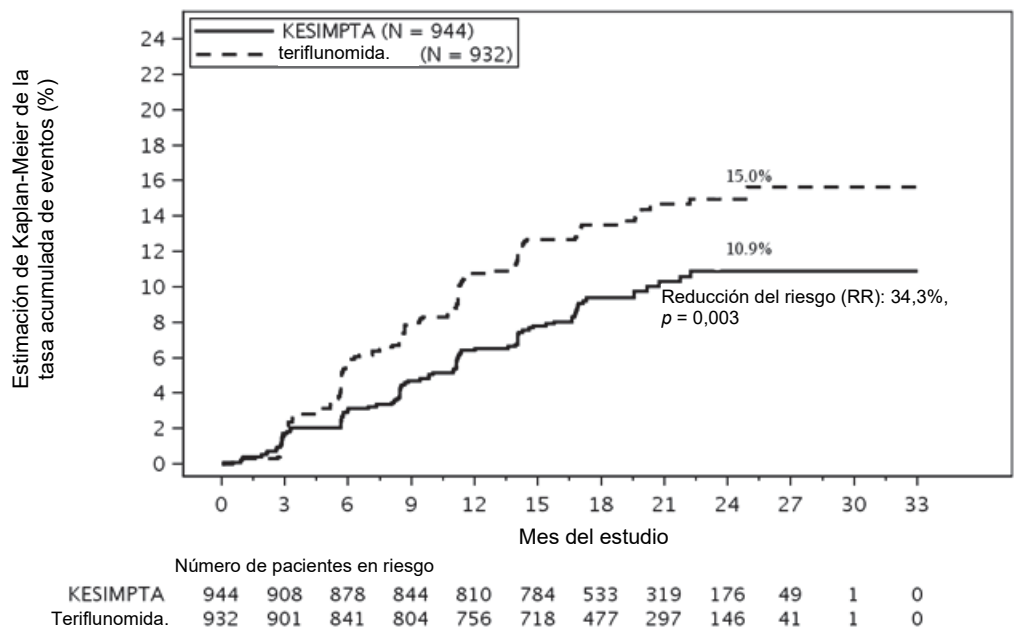
KESIMPTA también redujo significativamente el número de lesiones en T1 realzadas con GdE y la tasa de lesiones en T2 nuevas o agrandadas en ambos estudios.

Los resultados clave en los estudios 1 y 2 se presentan en la tabla 2 y la figura 1.

Tabla 2: Criterios de valoración clínicos y relacionados con la RM clave de los estudios 1 y 2

Criterios de valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	KESIMPTA 20 mg (n = 465)	Teriflunomida 14 mg (n = 462)	KESIMPTA 20 mg (n = 481)	Teriflunomida 14 mg (n = 474)
Criterios de valoración clínicos				
Tasa anualizada de recaídas (criterio de valoración principal)	0,11	0,22	0,10	0,25
Reducción relativa	51% (<i>p</i> <0,001)		58% (<i>p</i> <0,001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses ^{a,b}	10,9% con KESIMPTA frente al 15,0% con teriflunomida			
Reducción del riesgo relativo	34,3% (<i>p</i> = 0,003)			
Criterios de valoración relacionados con la RM				
Media del número de lesiones en T1 realizadas con Gd por exploración de RM	0,01	0,46	0,03	0,52
Reducción relativa	98% (<i>p</i> <0,001)		94% (<i>p</i> <0,001)	
Número de lesiones en T2 nuevas o aumentadas por año	0,72	4,00	0,64	4,16
Reducción relativa	82% (<i>p</i> <0,001)		85% (<i>p</i> <0,001)	
^a La progresión de la discapacidad se definió como un aumento en la escala EDSS de al menos 1,5; 1 o 0,5 puntos en los pacientes con una puntuación inicial en la EDSS de 0, entre 1 y 5 o 5,5 o mayor, respectivamente.				
^b Análisis conjunto prospectivo de los estudios 1 y 2. La proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses se refiere a las estimaciones de Kaplan-Meier en el mes 24.				

Figura 1: Tiempo transcurrido hasta la primera progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses por tratamiento, población completa de análisis



En los dos estudios se observó un efecto similar de KESIMPTA sobre los resultados clave de eficacia, en comparación con la teriflunomida, en los análisis exploratorios de los subgrupos definidos por sexo biológico, edad, peso corporal, tratamiento no esteroideo previo para la EM, discapacidad inicial y actividad de la enfermedad.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La solución inyectable de KESIMPTA (ofatumumab) es una solución sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarillo parduzca para administración subcutánea, que se presenta de la siguiente manera:

Pluma Sensoready de KESIMPTA:

Caja con una pluma Sensoready precargada unidosis de 20 mg/0,4 ml

NDC 0078-1007-68

Jeringa precargada de KESIMPTA:

Caja con una jeringa precargada unidosis de 20 mg/0,4 ml

NDC 0078-1007-69

16.2 Conservación y manipulación

Las plumas Sensoready y las jeringas precargadas de KESIMPTA deben estar refrigeradas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Mantenga el producto en su caja original para protegerlo de la luz hasta el momento en que vaya a utilizarlo. No lo congele. No agite el producto para evitar la formación de espuma.

Si fuera necesario, KESIMPTA puede conservarse durante un máximo de 7 días a temperatura ambiente, sin exceder los 30 °C. Escriba la fecha de retirada del refrigerador en el espacio provisto en la etiqueta de la caja. Si conserva KESIMPTA por debajo de 30 °C, todo lo que no se haya utilizado puede volver a guardarse en el refrigerador y se debe usar en los siguientes 7 días o desecharse después de 7 días.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Infecciones

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con el profesional sanitario ante cualquier signo de infección durante el tratamiento o después de la última dosis. Los signos incluyen fiebre, escalofríos, tos constante o disuria [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Advierta a los pacientes que KESIMPTA puede causar una reactivación de la infección por hepatitis B y que se requerirá vigilancia si están en riesgo [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Informe a los pacientes que se ha producido leucoencefalopatía multifocal progresiva con una forma intravenosa del ofatumumab administrada en una dosis intravenosa más alta en pacientes con leucemia linfocítica crónica, así como con fármacos similares a KESIMPTA, y que puede ocurrir con KESIMPTA. Explíqueles que la leucoencefalopatía multifocal progresiva se caracteriza por una progresión de deficiencias y que suele provocar la muerte o una discapacidad severa al cabo de semanas o meses. Hable sobre la importancia de ponerse en contacto con el profesional sanitario si presentan cualquier síntoma indicativo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Informe a los pacientes que los síntomas típicos asociados a la leucoencefalopatía multifocal progresiva son variados, progresan a lo largo de días o semanas y pueden consistir en una debilidad progresiva de un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración visual y cambios en la actividad mental, memoria y orientación, lo que provoca confusión y cambios de personalidad [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Vacunas

Recomiende a los pacientes que se apliquen todas las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos requeridas por lo menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con KESIMPTA y, siempre que sea posible, al menos 2 semanas antes en el caso de vacunas inactivadas.

Se desaconseja la administración de vacunas elaboradas con microorganismos vivos o vacunas atenuadas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento y hasta la recuperación de linfocitos B [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad

Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la inyección y las reacciones de hipersensibilidad. Debe advertirse a los pacientes de que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y, en la mayoría de los casos, después de la primera inyección. Con cualquier inyección puede producirse una reacción de hipersensibilidad, y cualquier síntoma que aparezca o empeore con las inyecciones posteriores de KESIMPTA debe considerarse inmediatamente una reacción de hipersensibilidad. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan signos o síntomas de una reacción relacionada con la inyección o de hipersensibilidad severa o potencialmente mortal, y que se comuniquen con su profesional sanitario si experimentan cualquier signo o síntoma de una reacción relacionada con la inyección o una reacción de hipersensibilidad [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Anticoncepción

Explique a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban KESIMPTA y durante 6 meses después del último tratamiento con KESIMPTA [*véanse Advertencias y precauciones (5.4) y Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Registro de exposición durante el embarazo

Indique a las pacientes que si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas mientras toman KESIMPTA, deben informar a su profesional sanitario. Anime a las pacientes a inscribirse en el estudio «MotherToBaby Pregnancy Study in Multiple Sclerosis» si se quedan embarazadas mientras toman KESIMPTA [*véase Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Instrucciones sobre la técnica de inyección

Los pacientes o cuidadores deben recibir instrucciones por parte de un profesional sanitario sobre cómo administrar KESIMPTA [*véase Instrucciones de uso*].

Enseñe a los pacientes o cuidadores la técnica de eliminación adecuada de la jeringa y la aguja, y dígales que no reutilicen estos elementos. Señale a los pacientes que se inyecten la cantidad total de KESIMPTA de acuerdo con las indicaciones proporcionadas en las instrucciones de uso. Deseche las plumas y jeringas en un recipiente para objetos punzantes.

GUÍA DEL MEDICAMENTO

KESIMPTA® (ofatumumab)

Solución inyectable para uso subcutáneo

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

KESIMPTA puede producir efectos secundarios graves, por ejemplo:

Infecciones. Pueden producirse infecciones graves, que pueden ser peligrosas para la vida o provocar la muerte, durante el tratamiento con KESIMPTA. Si padece una infección activa, el profesional sanitario debe demorar el tratamiento con KESIMPTA hasta que la infección desaparezca. KESIMPTA utilizado antes o después de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario puede aumentar el riesgo de contraer infecciones.

Informe de inmediato al profesional sanitario si tiene alguna infección o presenta algún síntoma, como micción dolorosa y frecuente, congestión nasal, secreción nasal abundante, dolor de garganta, fiebre, escalofríos, tos o dolores corporales.

- **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).** Antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA, el profesional sanitario le hará análisis de sangre para detectar la presencia del VHB. Si alguna vez tuvo una infección por el VHB, este virus puede volver a activarse durante o después del tratamiento con KESIMPTA. Si el virus de la hepatitis B vuelve a estar activo (lo que se denomina reactivación) puede causar problemas hepáticos graves, como insuficiencia hepática o la muerte. No debe recibir KESIMPTA si tiene hepatitis B activa. El profesional sanitario le hará controles para detectar una posible infección por el VHB durante el tratamiento con KESIMPTA y una vez que haya dejado de usarlo.

Informe de inmediato al profesional sanitario si nota un empeoramiento del cansancio o la coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos durante el tratamiento con KESIMPTA.

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** Puede presentarse LMP con el uso de KESIMPTA. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección cerebral grave e infrecuente causada por un virus, que puede empeorar al cabo de días o semanas. La LMP puede provocar la muerte o una discapacidad severa. Informe de inmediato al profesional sanitario si presenta signos o síntomas neurológicos nuevos o que empeoren, que pueden incluir debilidad de un lado del cuerpo, pérdida de la coordinación en brazos y piernas, problemas de visión, cambios en la actividad mental y memoria que pueden provocar confusión y cambios de personalidad.
- **Sistema inmunitario debilitado.** KESIMPTA utilizado antes o después de otros medicamentos que debilitan el sistema inmunitario podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.

¿Qué es KESIMPTA?

KESIMPTA es un medicamento de venta con receta indicado para el tratamiento de adultos que padecen formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), a saber:

- Síndrome clínicamente aislado.
- Enfermedad remitente recurrente.
- Enfermedad activa secundaria progresiva.

Se desconoce si KESIMPTA es seguro o eficaz en niños.

No use KESIMPTA si:

- Tiene una infección activa por el virus de la hepatitis B.
- Ha tenido una reacción alérgica al ofatumumab o una reacción relacionada con la inyección de KESIMPTA potencialmente mortal. Al final de esta guía del medicamento figura la lista completa de los componentes de KESIMPTA.

Antes de usar KESIMPTA, informe al profesional sanitario sobre todas sus afecciones, lo que incluye lo siguiente:

- Tiene o cree que tiene una infección, como infección por el VHB o leucoencefalopatía multifocal progresiva. Consulte «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KESIMPTA?».
- Alguna vez ha tomado, está tomando o tiene previsto tomar medicamentos que afectan su sistema inmunitario. Estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de contraer una infección.
- Ha recibido recientemente una vacuna o tiene programada alguna vacunación.
 - **Debe aplicarse todas las vacunas «elaboradas con microorganismos vivos» o vacunas «atenuadas elaboradas con microorganismos vivos» requeridas por lo menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con KESIMPTA. No debe recibir vacunas «elaboradas con microorganismos vivos» ni vacunas «atenuadas elaboradas con microorganismos vivos» mientras esté en tratamiento con KESIMPTA y hasta que el profesional sanitario le diga que su sistema inmunitario ya no está debilitado.**
 - **Siempre que sea posible, debe recibir cualquier vacuna «elaborada con microorganismos muertos» al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con KESIMPTA.**

- Consulte al profesional sanitario sobre las vacunas para su bebé si usted recibió KESIMPTA durante el embarazo.
- Está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Se desconoce si KESIMPTA será perjudicial para su futuro hijo. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con KESIMPTA y durante 6 meses después del último tratamiento. Hable con el profesional sanitario sobre qué método anticonceptivo es adecuado para usted durante este tiempo.
 - **Registro de embarazos:** Existe un registro para mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con KESIMPTA. Si se queda embarazada mientras recibe KESIMPTA, dígaselo de inmediato al profesional sanitario que la atiende. Hable con el profesional sanitario que la atiende sobre la posibilidad de inscribirse en el estudio «MotherToBaby Pregnancy Study in Multiple Sclerosis». El objetivo del registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Para obtener más información o para inscribirse, comuníquese con MotherToBaby llamando al 1-877-311-8972, enviando un correo electrónico a MotherToBaby@health.ucsd.edu, o visite www.mothertobaby.org/join-study.
- Está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si KESIMPTA pasa a la leche materna. Consulte al profesional sanitario sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si usted utiliza KESIMPTA.

Informe al profesional sanitario acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de todos ellos para mostrársela al profesional sanitario y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo utilizar KESIMPTA?

Consulte las instrucciones de uso detalladas que se incluyen con KESIMPTA para obtener información sobre cómo preparar e inyectar una dosis de KESIMPTA, y cómo desechar correctamente las plumas Sensoready o jeringas precargadas de KESIMPTA utilizadas.

- Use KESIMPTA exactamente como se lo indique el profesional sanitario.
- Usted o un cuidador administran KESIMPTA en forma de inyección debajo de la piel (inyección subcutánea), en el muslo o en la zona del estómago (abdomen). Un cuidador también puede administrarle una inyección de KESIMPTA en la cara externa del brazo.
- El profesional sanitario le mostrará cómo preparar e inyectar KESIMPTA correctamente antes de utilizarlo por primera vez.
- **No** inyecte el producto en ninguna zona de la piel que esté dolorida, magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con lunares, cicatrices o estrías.
- La dosis inicial es de 20 mg de KESIMPTA administrados mediante inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2. No se administra ninguna inyección en la semana 3. A partir de la semana 4 y con periodicidad mensual, la dosis recomendada es de 20 mg de KESIMPTA administrados por vía subcutánea.
- Si se ha omitido una inyección de KESIMPTA en las semanas 0, 1 o 2, consulte con el profesional sanitario. En el caso de omitir una inyección mensual, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Después de esto, administre las inyecciones de KESIMPTA mensualmente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KESIMPTA?

KESIMPTA puede producir efectos secundarios graves, por ejemplo:

Consulte «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KESIMPTA?».

- **Reacciones relacionadas con la inyección.** Las relacionadas con la inyección son un efecto secundario frecuente de KESIMPTA. La inyección de KESIMPTA puede causar reacciones relacionadas con la inyección que pueden aparecer en las primeras 24 horas (1 día) después de la primera inyección y con las inyecciones siguientes. Hay dos tipos de reacciones:
 - **en o cerca de la zona de inyección:** enrojecimiento de la piel, hinchazón, picazón y dolor. Consulte al profesional sanitario si presenta alguno de estos signos y síntomas.
 - **que pueden aparecer cuando se liberan ciertas sustancias en el organismo:** fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, cansancio, erupción, urticaria, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los párpados, los labios, la boca, la lengua y la garganta, y sensación de mareo u opresión en el pecho. Póngase en contacto inmediatamente con el profesional sanitario que le atiende si presenta alguno de estos signos y síntomas, especialmente si empeoran o si tiene nuevos signos severos de reacciones después de las siguientes inyecciones. Podría tratarse de un signo de una reacción alérgica, que puede ser grave.
- **Inmunoglobulinas bajas.** KESIMPTA puede provocar una disminución de algunos tipos de anticuerpos. El profesional sanitario le hará análisis de sangre para comprobar sus niveles de inmunoglobulinas en sangre.

Los efectos secundarios más frecuentes de KESIMPTA incluyen:

- Infección de las vías respiratorias altas con síntomas como dolor de garganta y secreción nasal abundante, y dolor de cabeza. Consulte «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre KESIMPTA?».
- Dolor de cabeza.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de KESIMPTA. Llame a su médico para que lo oriente sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA en el teléfono 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar KESIMPTA?

- Conserve KESIMPTA en refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.
- Consérvelo en la caja original para protegerlo de la luz hasta el momento en que vaya a utilizarlo.
- Si fuera necesario, KESIMPTA puede conservarse durante un período de hasta 7 días a temperatura ambiente (no superior a 30 °C).
- Escriba la fecha en la que haya sacado el medicamento del refrigerador en el espacio provisto en la caja.
- Si conserva KESIMPTA por debajo de 30 °C, todo lo que no se haya utilizado puede volver a guardarse en el refrigerador y se debe usar en los siguientes 7 días. Si no se utiliza en esos 7 días, debe desecharse.
- No congele KESIMPTA.
- No agite KESIMPTA.

Mantenga KESIMPTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KESIMPTA.

Los medicamentos, a veces, se recetan para fines distintos de los enumerados en la guía del medicamento. No use KESIMPTA para una enfermedad para la que no se ha recetado. No administre KESIMPTA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría ser perjudicial. Puede solicitar al farmacéutico o al profesional sanitario la información sobre KESIMPTA que está redactada para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los componentes de KESIMPTA?

Sustancia activa: ofatumumab

Excipientes: pluma Sensoready y jeringa precargada: arginina, edetato de disodio, polisorbato 80, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio y agua para inyectables. Puede añadirse ácido clorhídrico.

INSTRUCCIONES DE USO
KESIMPTA® (ofatumumab)
AUTOINYECTOR
Solución inyectable para uso subcutáneo
Pluma Sensoready®

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar la **pluma Sensoready de KESIMPTA**. Asegúrese de leer, comprender y seguir estas instrucciones de uso antes de inyectar KESIMPTA. El profesional sanitario debe enseñarle a preparar e inyectar KESIMPTA correctamente con la pluma Sensoready antes de que la utilice por primera vez. Consulte con el profesional sanitario si tiene cualquier pregunta antes de usar KESIMPTA por primera vez.

Información importante que debe saber antes de inyectarse la pluma Sensoready de KESIMPTA.

- **No utilice** la pluma Sensoready de KESIMPTA si el sello del embalaje externo (caja) o el de la pluma están rotos. Conserve la pluma Sensoready de KESIMPTA dentro de la caja sellada hasta el momento en que vaya a usarla.
- **No agite** la pluma Sensoready de KESIMPTA.
- Si la pluma Sensoready de KESIMPTA se le cae, **no la use** si parece estar dañada o si se le cayó sin el capuchón puesto.

Tire (deseche) la pluma Sensoready de KESIMPTA usada inmediatamente después de utilizarla. **No reutilice la pluma Sensoready de KESIMPTA**. Consulte «¿Cómo debo desechar las plumas Sensoready de KESIMPTA usadas?» al final de estas instrucciones de uso.

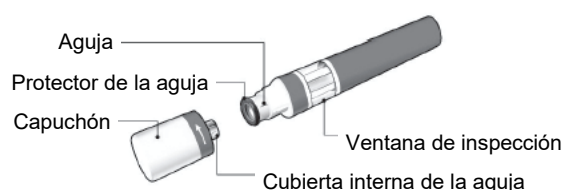
¿Cómo debo conservar la pluma Sensoready de KESIMPTA?

- Conserve la caja de la pluma Sensoready de KESIMPTA en refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.
- Conserve la pluma Sensoready de KESIMPTA en la caja original para protegerla de la luz hasta el momento en que vaya a utilizarla.
- Si fuera necesario, la pluma Sensoready de KESIMPTA puede conservarse durante un período de hasta 7 días a temperatura ambiente (no superior a 30 °C).
- Escriba la fecha en la que haya sacado el medicamento del refrigerador en el espacio provisto en la caja.
- Si conserva KESIMPTA por debajo de 30 °C, todo lo que no se haya utilizado puede volver a guardarse en el refrigerador y se debe usar en los siguientes 7 días. Si no se utiliza en esos 7 días, debe desecharse.
- **No congele** la pluma Sensoready de KESIMPTA.

Mantenga la pluma Sensoready de KESIMPTA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Partes de la pluma Sensoready de KESIMPTA (véase la figura A):

Figura A



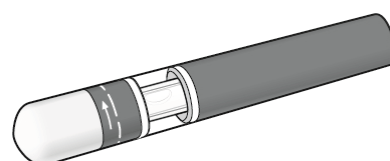
La pluma Sensoready de KESIMPTA se muestra sin el capuchón. **No** retire el capuchón de la pluma hasta el momento en que vaya a usarla.

Material necesario para la inyección

La caja del producto incluye:

Una pluma Sensoready de KESIMPTA nueva (véase la figura B).

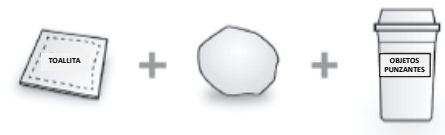
Figura B



La caja del producto no incluye (véase la figura C):

- 1 toallita empapada en alcohol
- 1 gasa o torunda de algodón
- Un recipiente para objetos punzantes

Figura C



Consulte «¿Cómo debo desechar las plumas Sensoready de KESIMPTA usadas?» al final de estas instrucciones de uso.

Antes de la inyección

Retire la pluma Sensoready de KESIMPTA del refrigerador **entre 15 y 30 minutos antes de la inyección** para que alcance la temperatura ambiente.

Paso 1. Controles de seguridad importantes antes de administrarse la inyección (véase la figura D):

- Examine el medicamento a través de la ventana de inspección. El líquido debe ser límpido o levemente turbio.

No use la pluma si el líquido contiene partículas visibles o está turbio.

Es posible que vea una burbuja de aire pequeña, pero eso es normal.

- Compruebe la **fecha de caducidad (EXP)** en la pluma Sensoready de KESIMPTA. **No use** la pluma después de la fecha de caducidad.

Póngase en contacto con el farmacéutico o profesional sanitario si la pluma no cumple con alguno de los requisitos anteriores.

Paso 2. Elija la zona de inyección:

- La zona recomendada es la cara anterior de los muslos. También puede administrar la inyección en la zona inferior del abdomen, pero **siempre a más** de cinco centímetros de distancia del ombligo (véase la figura E).
- **No inyecte** el producto en ninguna zona de la piel que esté dolorida, magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con lunares, cicatrices o estrías.

- Si un **cuidador** o un **profesional sanitario** le administra la inyección, esta también puede aplicarse en la cara externa del brazo (véase la figura F).

Figura D
Ventana de inspección

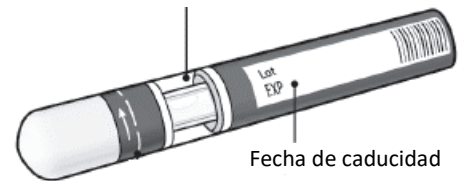


Figura E

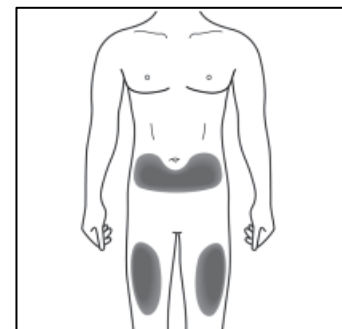
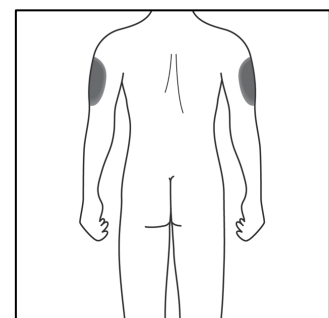


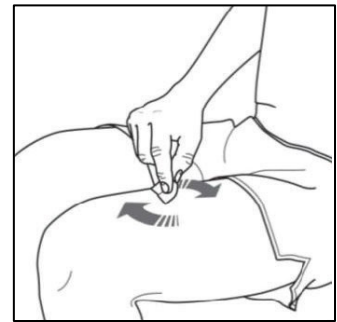
Figura F (únicamente para el cuidador y el profesional sanitario)



Paso 3. Limpie la zona de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Con un movimiento circular, limpie la zona de inyección con la toallita empapada en alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección (**véase la figura G**).
- No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

Figura G

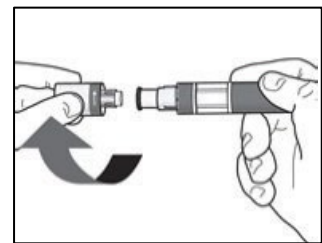


La inyección

Paso 4. Retire el capuchón:

- Retire el capuchón únicamente cuando usted esté listo para usar la pluma Sensoready de KESIMPTA.
- Desenrosque el capuchón en el sentido de la flecha (**véase la figura H**).
- Deseche el capuchón. **No intente enroscarlo de nuevo.**
- Use la pluma Sensoready de KESIMPTA en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón.

Figura H

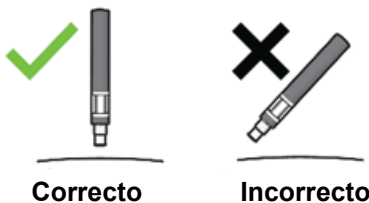
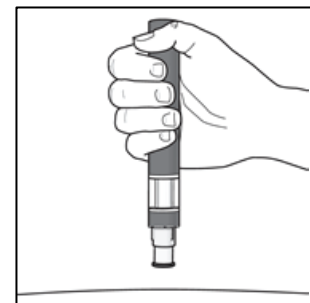


Puede que observe que salen algunas gotas de producto de la punta de la aguja. Esto es normal.

Paso 5. Cómo sostener la pluma Sensoready de KESIMPTA:

- Sostenga la pluma Sensoready de KESIMPTA formando un ángulo de 90 grados con respecto a la zona de inyección limpia (**véase la figura I**).

Figura I



Importante: Durante la inyección, usted oirá **2 clics fuertes**:

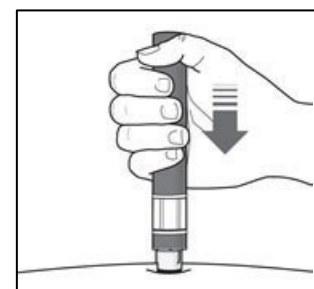
- El **primer clic** indica el **inicio de la inyección**.
- El **segundo clic** indica que **la inyección está a punto de finalizar**.

Debe seguir manteniendo la pluma Sensoready de KESIMPTA firmemente presionada contra la piel hasta que el **indicador verde** llene por completo la ventana y haya dejado de moverse.

Paso 6. Inicie la inyección:

- Presione con firmeza la pluma Sensoready de KESIMPTA contra la piel para iniciar la inyección (**véase la figura J**).
- El **primer clic** indica el inicio de la inyección.
- **Siga manteniendo** la pluma firmemente presionada contra la piel.
- El **indicador verde** muestra el progreso de la inyección.

Figura J



Paso 7. Finalice la inyección:

- Esté atento al **segundo clic**. Ello indica que la inyección está a **punto** de finalizar.
- Verifique que el **indicador verde** llene por completo la ventana y haya dejado de moverse (**véase la figura K**).
- Ya puede retirar la pluma Sensoready de KESIMPTA (**véase la figura L**).

Después de la inyección

- Si el indicador verde no llena por completo la ventana, significa que el medicamento no se ha administrado como corresponde. En ese caso, póngase en contacto con el profesional sanitario.
- Es posible que haya un poco de sangre en la zona de inyección. Puede presionar con una gasa o torunda de algodón la zona de inyección durante 10 segundos. No frote la zona de inyección. Si fuera necesario, cúbrala con un pequeño apósito adhesivo.

¿Cómo debo desechar las plumas Sensoready® de KESIMPTA usadas?

Paso 8. Deseche la pluma Sensoready de KESIMPTA usada en un recipiente para objetos punzantes aprobado por la FDA inmediatamente después de utilizarla (**véase la figura M**). **No tire (deseche)** la pluma Sensoready de KESIMPTA usada en la basura doméstica.

Si no dispone de un recipiente para objetos punzantes aprobado por la FDA, puede utilizar un recipiente doméstico que cumpla las siguientes condiciones:

- que esté hecho de plástico resistente;
- que pueda cerrarse con una tapa hermética resistente a las punciones, sin que puedan salirse los objetos punzantes;
- que esté en posición vertical y estable durante el uso;
- que sea a prueba de fugas; y
- que esté debidamente rotulado para advertir de la presencia de residuos peligrosos dentro del envase.

Cuando el recipiente para objetos punzantes esté casi lleno, siga las directrices locales para desechar correctamente el recipiente. Puede haber leyes estatales o locales sobre cómo desechar las agujas, jeringas y plumas usadas.

Mantenga el recipiente para objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Figura K

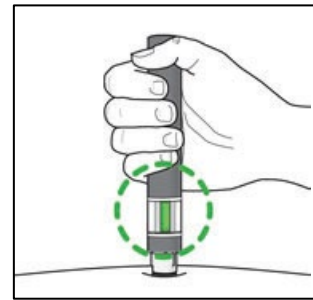


Figura L

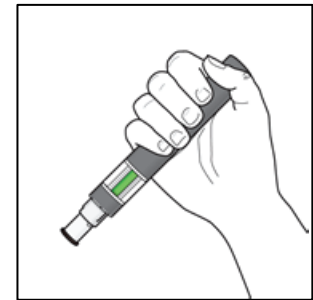
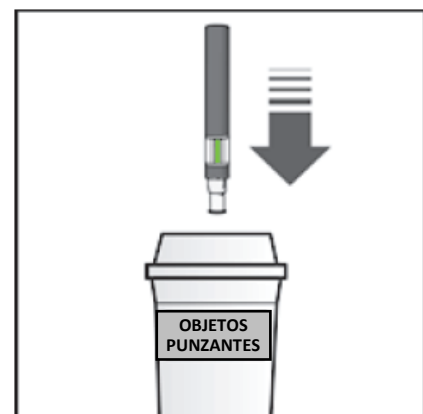


Figura M



Información exclusiva para Ecuador: Medicamento Biotecnológico Innovador

Producto de venta con receta médica

Fabricado por: Novartis Pharma Stein, AG, Stein, Suiza para Novartis Pharma, AG, Suiza.

2020

NPI basado en el inserto de FDA aprobado en abril 2024, correspondiente a la versión CDS 2023-PSB/GLC-1370-s del 8 de agosto de 2023.

