
INSERTO – INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**Kesimpta**

Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AG12

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Formas farmacéuticas**

20 mg en 0,4 ml de solución inyectable en una pluma precargada.

La solución inyectable para un solo uso es estéril, sin conservantes, de límpida a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarillo-parduzca.

Sustancia activa

Cada pluma precargada contiene una solución inyectable de 20 mg de ofatumumab (0,4 ml de solución, 50 mg/ml).

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, completamente humano y de isotipo IgG1, dirigido contra el antígeno CD20 humano expresado en los linfocitos B.

Excipientes

L-arginina, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, polisorbato 80, edetato de disodio dihidratado, ácido clorhídrico y agua para inyectables.

INDICACIONES

Ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Posología**

La dosis recomendada de Kesimpta es de 20 mg administrada por inyección subcutánea de la siguiente forma:

- dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguidas de
- dosis mensuales a partir de la cuarta semana.

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.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No se realizaron estudios específicos con el ofatumumab en pacientes con disfunción renal.

En los estudios clínicos participaron pacientes con disfunción renal leve. No hay experiencia en pacientes con disfunción renal moderada o severa. Sin embargo, dado que el ofatumumab no se elimina por la orina, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No se realizaron estudios sobre el ofatumumab en pacientes con disfunción hepática.

Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es desdénable, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética del ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años) con esclerosis múltiple (EM) aún no se han estudiado.

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Kesimpta está previsto para que el paciente se lo autoadministre por inyección subcutánea.

Los lugares habituales de las inyecciones subcutáneas son el abdomen, el muslo y la cara externa del brazo.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En el apartado INFORMACIÓN FARMACÉUTICA, se proporcionan instrucciones completas para la administración.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad conocida a Kesimpta.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Infección activa grave hasta su resolución.
- Proceso cancerígeno activo conocido.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la inyección

Las manifestaciones (locales) de reacciones en la zona de inyección observadas en los estudios clínicos fueron eritema, hinchazón, picazón y dolor.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que se observaron en los estudios clínicos se presentaron, en la mayoría de los casos, después de la primera inyección. Los síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga. En su mayoría

(99,7%) no revistieron gravedad y fueron de severidad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos sobre EMR.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección adicionales notificadas desde la comercialización del producto incluyen erupción, urticaria, disnea y angioedema (p. ej., hinchazón de la lengua, faringe o laringe), así como casos raros que se notificaron como anafilaxia. La mayoría de los casos no fueron graves y se produjeron después de la primera inyección. Aunque hubo algunos casos graves que motivaron la interrupción del tratamiento con Kesimpta, también hubo casos graves en los que los pacientes pudieron continuar el tratamiento con el fármaco sin más incidencias.

Algunos síntomas de las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad aguda de tipo I (mediadas por la IgE). Debe advertirse a los pacientes que las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Si se presentaran reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático. Puede producirse una reacción de hipersensibilidad después de cualquier inyección, aunque por lo general no se producen después de la primera inyección. Si en las inyecciones posteriores los síntomas son más severos que los experimentados previamente o aparecen nuevos síntomas severos, debe considerarse que se trata de una posible reacción de hipersensibilidad. No se debe tratar con Kesimpta a los pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco mediada por la IgE (véase el apartado 5 Contraindicaciones) [8].

En los estudios clínicos sobre EMR, la premedicación con corticoides, antihistamínicos o paracetamol tuvo escaso efecto beneficioso. Los pacientes tratados con ofatumumab y premedicados con metilprednisolona (u otro corticoide equivalente) tuvieron menos síntomas tales como fiebre, mialgia, escalofríos y náuseas. Sin embargo, con el uso de premedicación con corticoides se presentaron con mayor frecuencia rubefacción, molestia torácica, hipertensión, taquicardia y dolor abdominal, incluso en ausencia de tratamiento con ofatumumab (es decir, en los pacientes que recibieron inyecciones de placebo). Por lo tanto, no se considera necesario el uso de premedicación.

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado.

Infecciones

Dado su modo de acción, el ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración debe posponerse hasta que la infección se resuelva.

En los estudios clínicos sobre EMR, la proporción de pacientes con infecciones fue similar en los grupos de tratamiento con ofatumumab y con teriflunomida. En los estudios clínicos pivotaes de fase III, el 51,6% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron al menos una infección, en comparación con el 52,7% de los tratados con teriflunomida.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

No se notificaron casos de LMP con la administración de ofatumumab en los estudios clínicos sobre EMR. No obstante, puesto que en los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otros tratamientos para la EM se ha observado infección por el virus de John Cunningham (VJC) que dio lugar a LMP, el médico debe estar alerta para detectar cualquier síntoma clínico o resultados de resonancia magnética (RM) sospechosos de LMP. Ante la sospecha de LMP, el tratamiento con Kesimpta debe suspenderse hasta que se haya descartado la LMP.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

No se observaron casos de reactivación del VHB en los estudios clínicos de EMR con Kesimpta. Sin embargo, se ha observado reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con Kesimpta. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta. Como mínimo, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) y de los anticuerpos contra el antígeno del núcleo del VHB (anticuerpos anti-HBc). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las pautas locales. Los pacientes con serología positiva para la hepatitis B (AgHBs o anticuerpos anti-HBc) deben consultar con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Vacunas

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

Kesimpta podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas.

No se ha estudiado la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con Kesimpta. Se desaconseja el uso de vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento o tras su suspensión hasta que se hayan normalizado los recuentos de linfocitos B (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Vacunación de bebés lactantes nacidos de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo

Los bebés lactantes de madres tratadas con Kesimpta durante el embarazo no deben recibir vacunas de microorganismos vivos o atenuados hasta haber confirmado la recuperación de los linfocitos B en los bebés. El agotamiento de linfocitos B en los lactantes puede aumentar el riesgo asociado a las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

Pueden administrarse vacunas inactivadas según estén indicadas antes de la recuperación del número de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna, que incluya la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotaes de fase III, se aleatorizaron 1882 pacientes con EMR, de los cuales 946 recibieron tratamiento con ofatumumab durante una mediana de 85 semanas, y el 33% de estos pacientes recibieron ofatumumab durante más de 96 semanas (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La proporción de pacientes con eventos adversos (EA) (83,6% frente a 84,2%) y la de pacientes con EA que provocaron la suspensión definitiva del fármaco (5,7% frente a 5,2%) fue similar en los grupos de ofatumumab y de teriflunomida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotales se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (Tabla 1). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia (es decir, las más frecuentes primero). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa sigue la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios ASCLEPIOS I y II

Reacciones adversas	Ofatumumab 20 mg N = 946 %	Teriflunomida 14 mg N = 936 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ²	39,4	37,8	Muy frecuente
Herpes oral	2,6	2,7	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (locales)	10,9	5,6 ³	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas)	20,6	15,3 ³	Muy frecuente
Investigaciones			
Descenso de inmonoglobulina M en sangre	5,9	2,2	Frecuente
¹) Datos agrupados procedentes de los períodos de tratamiento de G2301 y G2302 (población de análisis de la seguridad). ²) Para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas, se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes (TP). ³) El grupo de la teriflunomida recibió inyecciones de un placebo idéntico.			

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Kesimpta se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Table 7-1 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario	Reacción de hipersensibilidad [8]
------------------------------------	-----------------------------------

Descripción de reacciones adversas específicas

Infecciones del tracto respiratorio superior

Una proporción más alta de pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, en comparación con los pacientes tratados con teriflunomida. En los estudios clínicos sobre EMR, el 39,4% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, frente al 37,8% de los pacientes tratados con teriflunomida. Las infecciones fueron en general de grado leve o moderado, y la mayoría de los casos consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e influenza (gripe).

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

En los pacientes tratados con ofatumumab de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se notificaron reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) y reacciones en la zona de inyección (locales) en el 20,6% y el 10,9% de los pacientes tratados con ofatumumab, respectivamente.

La incidencia de reacciones relacionadas con la inyección alcanzó el máximo con la primera inyección (14,4%) y disminuyó significativamente 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. Solo dos de los pacientes (0,2%) con EM tratados con ofatumumab 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.

Las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas de severidad leve o moderada, y no graves. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

Durante el transcurso de los estudios clínicos de fase III sobre EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM), que no se asoció con riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves. En el 14,3% de los pacientes participantes en los estudios clínicos de fase III sobre EMR, el tratamiento con Kesimpta causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/l.

No hubo disminución en los valores medios de la concentración de inmunoglobulina G (IgG).

INTERACCIONES

El ofatumumab no comparte una vía de depuración común con sustancias químicas farmacológicas metabolizadas por las enzimas del sistema del citocromo P450 o por otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Tampoco hay datos que indiquen que los anticuerpos monoclonales (AcM) anti-CD20 participen en la regulación de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos. No se han investigado en estudios formales las interacciones entre Kesimpta y otros medicamentos.

Vacunas

No se han investigado la seguridad ni la capacidad de generar, durante el tratamiento con ofatumumab, una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo) a la inmunización con vacunas a base de microorganismos vivos, atenuados o inactivados. El agotamiento de linfocitos B podría afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas. Es recomendable que los pacientes completen las vacunaciones antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario si se administran tratamientos inmunosupresores junto con Kesimpta.

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetilfumarato, debe tenerse presente la duración y el modo de acción de esos medicamentos, dada la posibilidad de posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de Kesimpta.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre el uso del ofatumumab en mujeres embarazadas. El ofatumumab podría atravesar la placenta y reducir el número de linfocitos B en el feto, según los resultados de los estudios en animales (véase Datos en animales). No se observaron efectos teratógenos después de la administración intravenosa de ofatumumab a macacas preñadas, durante el período de organogénesis, en dosis equivalentes a por lo menos 160 veces la dosis terapéutica en términos del área bajo la curva (AUC).

Se han comunicado casos de agotamiento de linfocitos B y linfocitopenia transitorios en bebés lactantes de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Se desconoce la posible duración de la disminución del número de linfocitos B en los lactantes que fueron expuestos al ofatumumab en el útero. Tampoco se conocen las consecuencias de esta reducción de los linfocitos B en la seguridad y la eficacia de las vacunas (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Los estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos, Canadá, los principales países de la Unión Europea y en países sudamericanos han revelado que el riesgo de anomalías congénitas en la población con EM es similar al de la población general. En lo que respecta a abortos espontáneos y muertes fetales, el riesgo específico en la población con EM en EE. UU. parece ser similar al de la población general de este país.

Datos en animales

Los estudios de desarrollo embrionario (DEF) y de desarrollo pre- y posnatal de diseño mejorado (DPPNm) en macacos indicaron que la exposición al ofatumumab administrado por vía intravenosa durante la gestación no causa toxicidad materna, efectos teratógenos ni efectos adversos durante el desarrollo embrionario y pre- y posnatal. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) para estos parámetros supone, en función del AUC, márgenes de seguridad 160 veces mayores como mínimo, en comparación con la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

En estos estudios, el ofatumumab se detectó en la sangre de los fetos y los lactantes, lo que confirma la transferencia placentaria y la exposición fetal al ofatumumab y su persistencia en el período posnatal (vida media prolongada del anticuerpo monoclonal). La exposición al ofatumumab durante la gestación causó, como es de esperar, un agotamiento de linfocitos B CD20+ en las hembras gestantes, así como en sus fetos y crías lactantes, que se acompañó de una disminución del peso del bazo (sin correlato histológico) en los fetos y de una menor respuesta inmunitaria humoral frente a dosis altas de hemocianina de lapa en las crías lactantes. Todos estos cambios fueron reversibles durante los seis primeros meses del período posnatal. En los lactantes, se observó mortalidad posnatal temprana con dosis 160 veces superiores a la dosis terapéutica (basada en el AUC), probablemente debida a las posibles infecciones secundarias a la inmunomodulación. La NOAEL relacionada con la actividad farmacológica del ofatumumab en lactantes en el estudio DPPNm se traduce en un margen de seguridad (en función del AUC) al menos 22 veces mayor, cuando se compara la exposición materna a la NOAEL con la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se ha estudiado el uso del ofatumumab en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si el ofatumumab pasa a la leche materna; no obstante, hay presencia de IgG humana en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de Kesimpta en bebés alimentados con leche materna ni sobre la producción de leche. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos presentes en la leche materna no pasan en cantidad significativa a la circulación neonatal ni a la del lactante. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben ponderarse en función de la necesidad clínica de la madre de recibir Kesimpta y de los posibles efectos adversos de Kesimpta en el lactante.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras reciben Kesimpta y hasta 6 meses después de la última dosis de Kesimpta.

Fecundidad

No hay datos acerca del efecto del ofatumumab sobre la fecundidad humana.

Los datos preclínicos no indicaron riesgos potenciales para el ser humano según los parámetros de fecundidad en machos y hembras evaluados en macacos. La exposición relacionada con la dosis máxima sin efecto observado (NOEL) es por lo menos 260 veces mayor que la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes en términos del AUC.

SOBREDOSIS

No se comunicaron casos de sobredosis en los estudios clínicos sobre EMR.

En los estudios clínicos de pacientes con EM se han administrado dosis intravenosas de hasta 700 mg sin aparición de toxicidad limitante de la dosis. En el caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático adecuado si fuera necesario.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico, ATC Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AG12

Modo de acción

Los linfocitos B desempeñan una función importante en la patogenia de la EM debido a la producción de citocinas proinflamatorias, a la liberación de anticuerpos autorreactivos y a la activación de linfocitos T patógenos. El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano dirigido contra el antígeno CD20. Se une a un epítipo bien definido que comprende los bucles extracelulares pequeño y grande de la molécula CD20, con lenta disociación y gran afinidad de unión. La molécula CD20 es una fosfoproteína transmembranaria que se expresa en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta el estadio de linfocito B maduro. La molécula CD20 también se expresa en una pequeña proporción de linfocitos T activados.

La unión del ofatumumab a CD20 provoca la lisis de los linfocitos B CD20+, principalmente por citotoxicidad dependiente del complemento y, en menor medida, por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. También se ha demostrado que el ofatumumab induce lisis celular tanto en las células con alto grado de expresión de CD20 como en aquellas con baja expresión de este antígeno. El ofatumumab también reduce el número de linfocitos T que expresan CD20.

Farmacodinámica

Agotamiento de linfocitos B

En los estudios de fase III sobre EMR, la administración de 20 mg de ofatumumab cada 4 semanas, tras una dosificación inicial de 20 mg en los días 1, 7 y 14, produjo una reducción rápida y sostenida del número de linfocitos B por debajo del límite inferior de la normalidad a partir de las dos semanas del inicio del tratamiento, y este efecto se mantuvo hasta 120 semanas si se mantenía el tratamiento.

Se observaron resultados similares en un estudio de bioequivalencia con el mismo esquema posológico usado en los estudios de fase III. Antes de iniciar la fase de mantenimiento en la semana 4, se alcanzaron cifras totales de linfocitos B <10 linfocitos/ μ l en el 94% de los pacientes, porcentaje que aumentó al 98% en la semana 12.

Recuperación del número de linfocitos B

Los datos de los estudios clínicos sobre EMR indicaron una recuperación del número de linfocitos B por encima del límite inferior de la normalidad en al menos el 50% de los pacientes entre 24 y 36 semanas después de la suspensión permanente del tratamiento. La modelización y simulación de la recuperación del número de linfocitos B han confirmado estos datos, y predicen una mediana de tiempo de 40 semanas para la recuperación de los linfocitos B tras suspender el tratamiento.

Inmunogenia

Por ser un anticuerpo monoclonal completamente humano, el ofatumumab tiene baja capacidad inductora de anticuerpos contra el fármaco (ACF). En los estudios de fase III sobre EMR, la incidencia de ACF fue muy baja: se detectaron ACF inducidos por el tratamiento en 2 de 914 pacientes tratados con ofatumumab y no se identificaron pacientes con ACF neutralizantes o aumentados por el tratamiento. En ninguno de los pacientes la presencia de ACF afectó la farmacocinética, el perfil toxicológico o la cinética de los linfocitos B.

Farmacocinética

El ofatumumab tiene una vida media prolongada y un volumen de distribución bajo, al igual que otros anticuerpos monoclonales. Se elimina a través de una vía no lineal mediada por la diana y de otra vía independiente de la diana, por endocitosis inespecífica seguida de catabolismo intracelular. Al comienzo del tratamiento, las cifras iniciales más elevadas de linfocitos B se traducen en un mayor componente de eliminación mediado por la diana y en una vida media más corta del ofatumumab. Las sucesivas dosis de ofatumumab causan un marcado agotamiento de linfocitos B, con la consiguiente disminución del valor global de depuración.

Absorción

Una dosis subcutánea mensual de 20 mg da lugar a un $AUC_{(0-\tau)}$ media de 483 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y a una concentración plasmática (o sérica o sanguínea) máxima ($C_{\text{máx}}$) media de 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en el estado de equilibrio.

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

Distribución

En general, los valores del volumen de distribución del ofatumumab en el estado de equilibrio (V_{dee}) fueron bajos (3-8 l), de forma parecida a lo descrito para otros anticuerpos monoclonales. Después de dos infusiones intravenosas de ofatumumab (100, 300 o 700 mg, en el primer o el segundo período de tratamiento) en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), la media geométrica del V_{dee} después de la segunda infusión de ofatumumab fue de 2,15 a 2,74 l. A partir de modelos farmacocinéticos basados en los datos de los estudios con dosis repetidas de 20 mg por vía subcutánea se estimó un volumen de distribución en el compartimiento central (V_{dc}) de 2,8 l.

Biotransformación y metabolismo

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

Eliminación

El ofatumumab se elimina a través de dos vías: una de ellas independiente de la diana, como otras moléculas de IgG, y otra mediada por la diana, asociada a la unión del fármaco a los linfocitos B. Después de una administración subcutánea única de 30 a 100 mg en pacientes con artritis reumatoide, la media geométrica de la vida media de eliminación del ofatumumab fue de 5,2 a 6,8 días. A partir de modelos farmacocinéticos basados en los datos de los estudios con dosis repetidas de 20 mg por vía subcutánea se estimó que la vida media del ofatumumab era de unos 14,9 días en los varones y 17,1 días en las mujeres.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética del ofatumumab no es lineal, puesto que su depuración va disminuyendo conforme pasa el tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Sexo biológico

El sexo biológico ejerció un efecto pequeño (12%) sobre el V_d del ofatumumab en un estudio poblacional con datos combinados de distintos estudios. Los valores más altos de $C_{\text{máx}}$ y AUC se observaron en pacientes mujeres (en este análisis, el 48% de los pacientes eran varones y el 52%, mujeres); estos efectos no se consideraron clínicamente relevantes y no se recomienda ajustar la dosis.

Disfunción renal

El ofatumumab no se excreta en la orina; por lo tanto, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es desdeñable, no es esperable que la disfunción hepática influya en la farmacocinética del ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de Kesimpta se evaluaron en dos estudios pivotaes de fase III, aleatorizados, con doble enmascaramiento (o doble ciego), comparativos con tratamiento activo, de idéntico diseño (G2301 [ASCLEPIOS I] y G2302 [ASCLEPIOS II]) en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR, con discapacidad inicial de 0 a 5,5 puntos en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, *expanded disability status scale*), que habían presentado por lo menos una recidiva documentada durante el último año o dos recidivas durante los dos últimos años o una exploración de RM positiva realizada con gadolinio (Gd) durante el último año.

En los dos estudios, 927 y 955 pacientes con EMR, respectivamente, fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir inyecciones subcutáneas de 20 mg de ofatumumab cada 4 semanas a partir de la semana 4 después de una pauta posológica inicial de tres dosis de 20 mg en los primeros 14 días (administradas a razón de una dosis por semana los días 1, 7 y 14) o para recibir cápsulas orales de 14 mg de teriflunomida una vez por día. Los pacientes también recibieron un placebo idéntico, correspondiente al otro grupo de tratamiento, para garantizar el enmascaramiento (diseño con doble simulación o *double-dummy*).

La duración del tratamiento en cada paciente fue variable, ya que dependió del momento en que se cumplieran los criterios de finalización del estudio. En ambos estudios, la mediana de la duración del tratamiento fue de 85 semanas; el 33,0% de los pacientes del grupo del ofatumumab frente al 23,2% de los pacientes del grupo de la teriflunomida recibieron más de 96 semanas de tratamiento.

Las características demográficas y nosológicas iniciales en los distintos grupos de tratamiento en ambos estudios estaban bien equilibradas. La media de edad fue de 38 años, la media de duración de la enfermedad fue de 8,2 años desde la aparición de los primeros síntomas y la media de la puntuación EDSS fue de 2,9; el 40% de los pacientes no habían recibido anteriormente un tratamiento modificador de la enfermedad y el 40% de los pacientes presentaban lesiones en T1 realizadas con Gd en la exploración de RM inicial.

En ambos estudios, el criterio de valoración principal de la eficacia fue la tasa anualizada de recaídas confirmadas, según la EDSS. Los criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la discapacidad evaluada con la EDSS (confirmada durante 3 meses y 6 meses), definido como un aumento en la puntuación EDSS $\geq 1,5$, ≥ 1 o $\geq 0,5$ en pacientes con valores iniciales de 0, 1-5 o $\geq 5,5$, respectivamente. Otros criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta la mejoría de la discapacidad evaluada con la EDSS (confirmada durante 6 meses), el número de lesiones en T1 realizadas con Gd por exploración de RM, la tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas, la concentración sérica de la cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) y la tasa de pérdida del volumen cerebral. Los criterios de valoración secundarios claves relacionados con la discapacidad se evaluaron en un metaanálisis de los datos combinados de los estudios G2301 y G2302, tal como se especifica en sus protocolos.

Los resultados de eficacia en ambos estudios se presentan en la Tabla 2 y la Figura 1.

En los dos estudios de fase III (G2301 y G2302), Kesimpta produjo una reducción significativa del 50,5% y del 58,5% de la tasa anualizada de recaídas, respectivamente (ambas reducciones con $p < 0,001$), en comparación con la teriflunomida.

El metaanálisis preespecificado de los datos combinados demostró que Kesimpta redujo significativamente el riesgo de empeoramiento confirmado de la discapacidad (ECD) durante 3 meses (reducción del riesgo = 34,4%; $p = 0,002$) y del ECD durante 6 meses (reducción del riesgo = 32,5%; $p = 0,012$) en comparación con la teriflunomida (véase la Figura 1).

Los resultados de eficacia fueron concordantes en los dos estudios de fase III (G2301 y G2302) y entre los subgrupos definidos por sexo, edad, tratamiento previo para la EM, actividad de recaídas al inicio y durante el estudio, actividad de la enfermedad por RM al inicio, puntuación inicial en la EDSS y diagnóstico de EMRR o EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva).

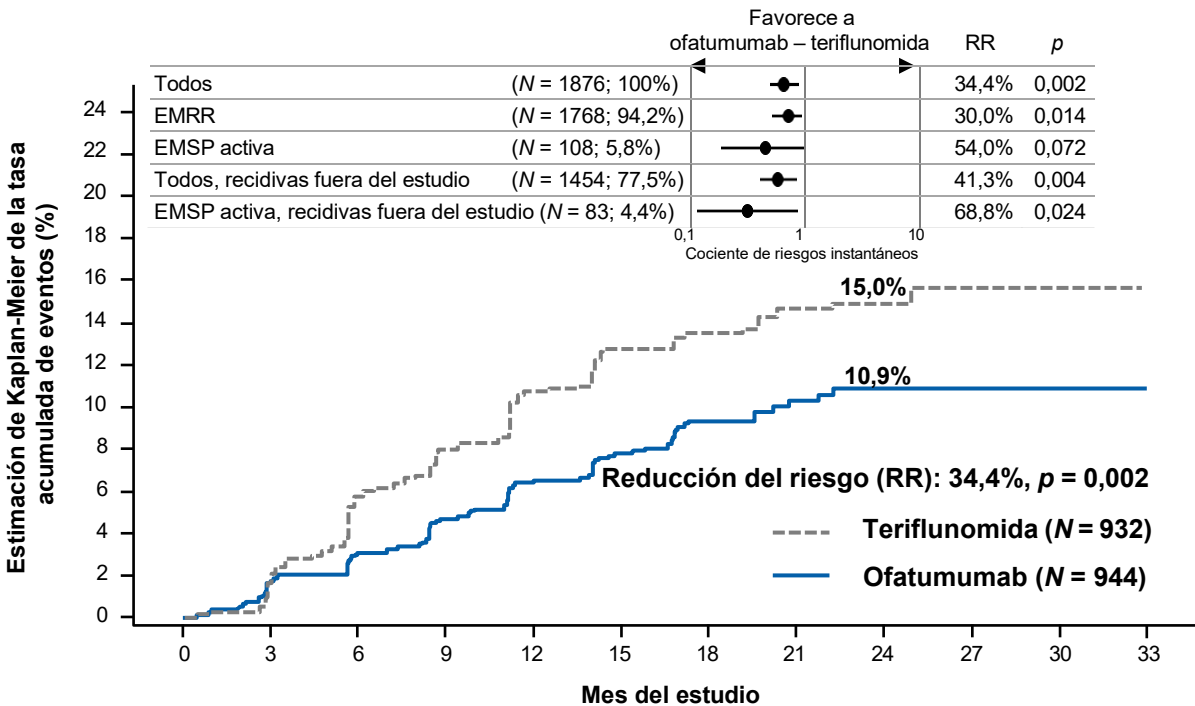
Tabla 2 Resumen de los resultados de los estudios de fase III sobre EMR

Criterios de valoración	Estudio G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudio G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (n = 465)	Teriflunomida 14 mg (n = 462)	Ofatumumab 20 mg (n = 481)	Teriflunomida 14 mg (n = 474)
Criterios de valoración en cada estudio				
Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración principal) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Reducción en la tasa	50,5% (p < 0,001)		58,5% (p < 0,001)	
Media del número de lesiones en T1 realzadas con Gd por exploración de RM	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Reducción relativa	97,5% (p < 0,001)		93,8% (p < 0,001)	
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas	0,72	4,00	0,64	4,15
Reducción relativa	81,9% (p < 0,001)		84,5% (p < 0,001)	
NfL ² en el mes 3 (pg/ml)	8,80	9,41	8,92	10,02
Reducción relativa	7% (p = 0,011)		11% (p < 0,001)	
NfL ² en el mes 12 (pg/ml)	7,02	9,62	7,06	9,53
Reducción relativa	27% (p < 0,001)		26% (p < 0,001)	
NfL ² en el mes 24 (pg/ml)	6,90	8,99	6,80	8,99
Reducción relativa	23% (p < 0,001)		24% (p < 0,001)	
Criterios de valoración basados en los metaanálisis preespecificados				

Proporción de pacientes con ECD durante 3 meses ³	10,9% con ofatumumab frente a 15,0% con teriflunomida
Reducción del riesgo (metaanálisis)	34,4% ($p = 0,002$)
Proporción de pacientes con ECD durante 6 meses ⁴	8,1% con ofatumumab frente a 12,0% con teriflunomida
Reducción del riesgo (metaanálisis)	32,5% ($p = 0,012$)

- ¹ Recidivas confirmadas (acompañadas de un cambio clínicamente relevante en la EDSS).
- ² En el suero.
- ³ Definido como un aumento de por lo menos 1 punto con respecto al inicio en la EDSS, sostenido durante 3 meses (un aumento de 0,5 puntos en los pacientes con puntuación inicial de 5,5 o más y un aumento de 1,5 puntos en los pacientes con puntuación inicial de 0 en la EDSS).
- ⁴ Definido como un aumento de por lo menos 1 punto con respecto al inicio en la EDSS, sostenido durante 6 meses (un aumento de 0,5 puntos en los pacientes con puntuación inicial de 5,5 o más y un aumento de 1,5 puntos en los pacientes con puntuación inicial de 0 en la EDSS).

Figura 1 Tiempo transcurrido hasta el primer ECD durante 3 meses por tratamiento (G2301 y G2302 combinados, población completa de análisis) y subgrupos



Número de pacientes en riesgo											
Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1
Teriflunomida	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1

La elevación de las concentraciones séricas de la NfL es un marcador específico de daño neuronal. En ambos estudios de fase III (G2301 y G2302), Kesimpta redujo significativamente las concentraciones de NfL en el mes 3 ($p = 0,011$) y en todas las visitas posteriores al inicio, en comparación con la teriflunomida (véase la Tabla 2).

Además, en ambos estudios, las concentraciones iniciales más elevadas de NfL se correlacionaron con un mayor número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas hacia el final del estudio; es decir, NfL tuvo valor pronóstico ($p < 0,001$) para la formación de lesiones durante el estudio. Kesimpta redujo el número de lesiones durante el estudio, con independencia de las concentraciones iniciales de NfL.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano, según los estudios habituales de toxicidad con dosis repetidas (incluidos criterios de valoración de la seguridad farmacológica).

En todos los estudios pivotaes de toxicidad con dosis repetidas, la dosis más alta de ofatumumab de 100 mg/kg se definió como la NOAEL. Esto corresponde a márgenes de seguridad por lo menos 110 veces mayores, en comparación con la exposición clínica a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

No se han realizado estudios de carcinogenia y mutagenia con el ofatumumab. Puesto que el ofatumumab es un anticuerpo, no se prevé que interaccione directamente con el ADN. Para consultar información sobre la toxicidad en la función reproductora, véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

Kesimpta no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

Conservar el producto en su caja original, protegido de la luz.

La información podría variar de un país a otro.

Kesimpta debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Instrucciones de uso de la pluma precargada de Kesimpta

Asegúrese de leer, comprender y seguir estas «Instrucciones de uso» antes de administrarse la inyección de Kesimpta. Consulte con su profesional sanitario si tiene cualquier pregunta antes de usar Kesimpta por primera vez.

Recuerde:

- **No use** la pluma de Kesimpta si el sello del envase de cartón o el sello del blíster está roto. Conserve la pluma de Kesimpta en el embalaje sellado hasta el momento en que vaya a usarla.
- **No agite** la pluma de Kesimpta.
- **No utilizar** si la jeringa precargada se ha caído sobre una superficie dura o después de quitar la tapa de la aguja.

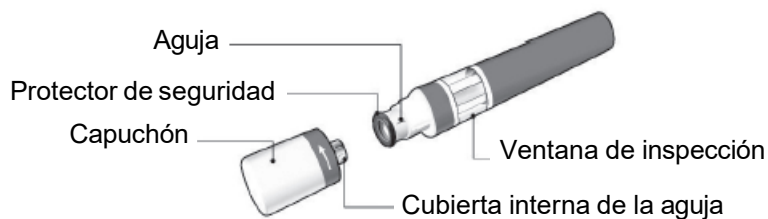
Tire (deseche) la pluma usada de Kesimpta inmediatamente después de utilizarla. **No reutilice la pluma precargada de Kesimpta.** Consulte «¿Cómo debo desechar las plumas de Kesimpta usadas?» al final de estas «Instrucciones de uso».

¿Cómo debo conservar Kesimpta?

- Conserve la caja de la pluma de Kesimpta en refrigeración, entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Mantenga la pluma de Kesimpta en su caja original para protegerla de la luz hasta el momento en que vaya a utilizarla.
- **No congele** la pluma de Kesimpta.
Mantenga Kesimpta y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Partes de la pluma Sensoready® de Kesimpta (véase la Figura A):

Figura A



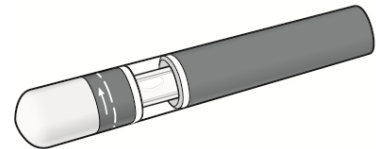
La pluma de Kesimpta se muestra con el capuchón suelto. **No retire** el capuchón de la pluma hasta el momento en que vaya a usarla.

Material necesario para la inyección:

La caja del producto incluye:

Una pluma 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 de Kesimpta usadas?» al final de estas «Instrucciones de uso».

Antes de la inyección:

Retire del refrigerador (heladera o nevera) la pluma de Kesimpta **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 la ventana de inspección. El líquido debe ser límpido a 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 de Kesimpta. **No use** la pluma después de la fecha de caducidad.

Figura D

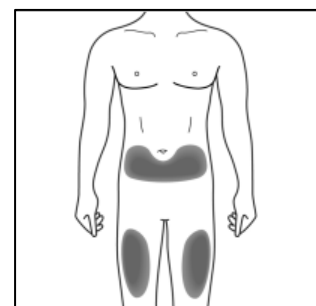


Póngase en contacto con su farmacéutico o profesional sanitario si la pluma no cumple con alguno de los requisitos anteriores.

Paso 2. Elija el lugar de inyección:

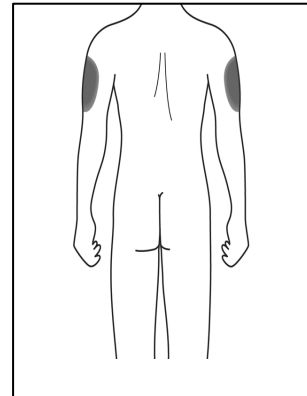
- El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También puede usar la zona inferior del abdomen, pero **siempre** a más de cinco centímetros de distancia del ombligo (véase la Figura E).
- Elija un lugar distinto para cada nueva inyección de Kesimpta.
- No inyecte el producto en ninguna zona de la piel que esté dolorida, magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Figura E



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

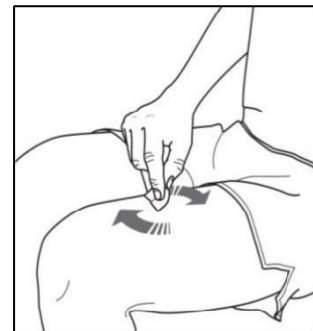
Figura F
(únicamente para el cuidador y el profesional sanitario)



Paso 3. Limpie el lugar de inyección:

- Lávese bien las manos con agua y jabón.
- Con un movimiento circular, limpie el lugar 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

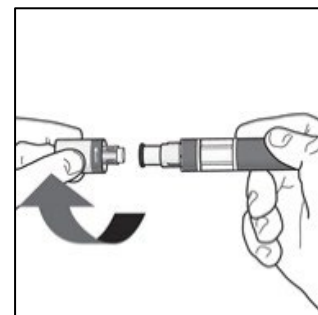


La inyección:

Paso 4. Retire el capuchón:

- Retire el capuchón únicamente cuando usted esté listo para usar la pluma.
- Desenrosque el capuchón en el sentido contrario al de las agujas del reloj (véase la **Figura H**).
- Deseche el capuchón. **No intente enroscarlo de nuevo.**
- Use la pluma en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón.

Figura H



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

Paso 5. Cómo sostener la pluma de Kesimpta:

- Sostenga la pluma formando un ángulo de 90 grados con respecto al lugar de inyección limpio (véase la **Figura I**).

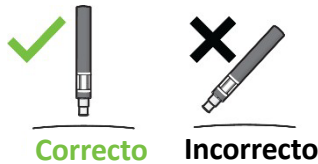
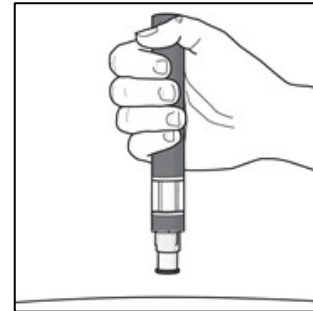


Figura I



Importante: Durante la inyección, usted oirá 2 clics intensos.

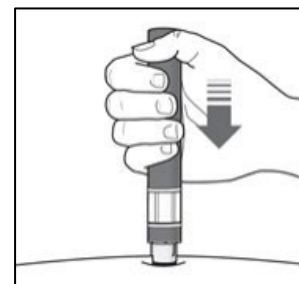
- El **primer clic** indica el **inicio de la inyección**.
- El **segundo clic** indica que **la inyección está a punto de finalizar**.

Debe mantener la pluma 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 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.

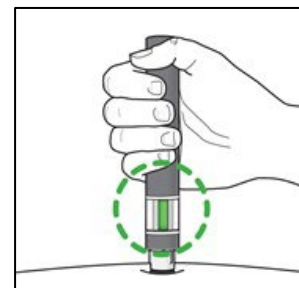
Figura J



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 (véase la **Figura L**).

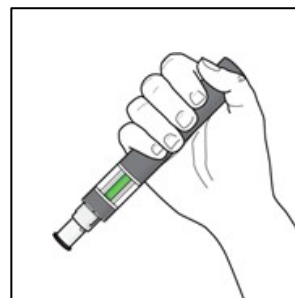
Figura K



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 su profesional sanitario.
- Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección durante 10 segundos. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con un pequeño apósito adhesivo.

Figura L



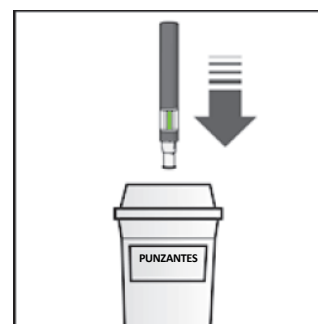
¿Cómo debo desechar las plumas de Kesimpta usadas?

Paso 8. Eliminación de la pluma de Kesimpta:

- Deseche la pluma usada en un recipiente para objetos punzantes (es decir, en un recipiente resistente a las punciones y con tapa, u otro similar) (véase la **Figura M**).
- Nunca intente reutilizar la pluma.

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

Figura M



Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada el: 9 de agosto de 2023, versión 2023-PSB/GLC-1370-s

™ = Marca comercial

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza