

**Nombre del medicamento****Kesimpta 20 mg/0.4 ml Solución Inyectable en pluma precargada**

Ofatumumab

**Composición***Sustancias activas*

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, completamente humano y de isotipo IgG1, dirigido contra el antígeno CD20 humano expresado en los linfocitos B. El ofatumumab se produce en una línea celular murina (NS0) por ingeniería genética (tecnología del ADN recombinante).

*Excipientes*

L-arginina, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, polisorbato 80, edetato disódico (contenido total de sodio por dosis de 4 mg), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

**Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad***Kesimpta 20 mg/0.4ml solución inyectable en pluma precargada*

Cada pluma precargada contiene 20 mg de ofatumumab en 0,4 ml de solución para inyección subcutánea (50 mg/ml).

Kesimpta se suministra en una jeringa de vidrio de un solo uso equipada con una aguja de acero inoxidable, un tapón del émbolo y una cubierta rígida de la aguja que contiene 0,4 ml de solución. La jeringa está en un autoinyector (pluma SensoReady).

**Indicaciones/Posibles usos**

Kesimpta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que padecen formas recurrentes activas de esclerosis múltiple (EM).

**Dosis/Administración**

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades neurológicas, incluida la esclerosis múltiple.

*Dosis habitual*

La dosis recomendada de Kesimpta es de 20 mg administrada por inyección subcutánea en los siguientes intervalos:

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

Para garantizar la trazabilidad de los medicamentos producidos mediante biotecnología, se recomienda registrar el nombre comercial y el número de lote en todos los tratamientos.

### *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.

### *Instrucciones de administración especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en pacientes de edad avanzada con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EM recurrente (EMR). En los resultados de farmacocinética poblacional, se indica que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos (véase «Farmacocinética»).

#### *Pacientes con 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 «Farmacocinética»).

#### *Pacientes con disfunción hepática*

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

Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el ofatumumab, es insignificante, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética de este medicamento. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción hepática (véase «Farmacocinética»).

#### *Niños y adolescentes*

La seguridad y la eficacia de Kesimpta en niños de entre 0 y 18 años aún no se han estudiado. No se dispone de datos.

## **Forma de administración**

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

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

La primera inyección de Kesimpta debe efectuarse bajo la guía de un profesional de la salud (véase «Advertencias y precauciones»).

En el inserto, se proporcionan instrucciones completas para la administración de la inyección.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el apartado «Composición».

Pacientes con inmunodepresión severa (véase «Advertencias y precauciones», «Interacciones»).

Presencia de una infección activa (véase «Advertencias y precauciones»).

Neoplasias malignas activas conocidas.

Inicio del tratamiento durante el embarazo.

### **Advertencias y precauciones**

Antes de iniciar el tratamiento, los profesionales de la salud deben asegurarse de que el paciente ha leído y comprendido la información sobre seguridad.

#### Reacciones relacionadas con la inyección

Debe advertirse a los pacientes que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección pueden controlarse con tratamiento sintomático.

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 la EMR.

En los estudios clínicos sobre la EMR, la premedicación con corticoides, antihistamínicos o paracetamol tuvo un beneficio limitado. Los pacientes tratados con ofatumumab y premedicados con metilprednisolona (u otro corticoide equivalente) tuvieron síntomas menos comunes tales como fiebre, mialgia, escalofríos y náuseas. Sin embargo, con el uso de premedicación con corticoides se presentaron con mayor frecuencia síntomas como rubefacción, molestia torácica, hipertensión, taquicardia y dolor abdominal, incluso en ausencia de tratamiento con ofatumumab (es decir, en los pacientes de los grupos de tratamiento con teriflunomida 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 de la salud debidamente capacitado.

#### Infecciones

Según su modo de acción y la experiencia clínica disponible, el ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones (véase «Efectos adversos»).

El ofatumumab no debe administrarse a pacientes con una infección activa. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración del ofatumumab debe posponerse hasta que la infección se resuelva (véase «Contraindicaciones»). En caso de que se comuniquen signos o síntomas de una infección después del tratamiento con ofatumumab, deberán investigarse rápidamente y los pacientes deberán tratarse adecuadamente. Antes de administrar más tratamiento, deberá volver a evaluarse el posible riesgo de infección en los pacientes.

De acuerdo con el mecanismo de acción del ofatumumab, existe un mayor riesgo de infección durante el tratamiento, incluidas infecciones bacterianas, fúngicas y víricas nuevas o reactivadas graves. En pacientes tratados con otros anticuerpos anti-CD20, algunas de estas infecciones han sido mortales.

En los estudios clínicos sobre la 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

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC) y puede ser mortal o provocar discapacidades severas. No se notificaron casos de LMP con la administración de ofatumumab en los estudios clínicos sobre la EMR. Se han producido casos mortales de LMP en pacientes tratados con ofatumumab por una leucemia linfocítica crónica (con una dosis intravenosa considerablemente mayor que la recomendada para el tratamiento de la EM, pero con una duración del tratamiento más corta). También se han observado infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), que pueden dar lugar a la LMP, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otros tratamientos de la EM. Por lo tanto, los médicos deben estar alerta para detectar los signos y los síntomas precoces de la LMP, que pueden ser cualquier tipo de signos o síntomas neurológicos, ya sean nuevos o que estén empeorando, puesto que pueden ser parecidos a los síntomas de una recidiva de la EM.

Los síntomas de LMP son variados, progresan a lo largo de días o semanas y pueden consistir en una mayor debilidad de un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, trastornos del equilibrio, alteración visual y cambios en la actividad mental, memoria y orientación, lo que provoca confusión y cambios de personalidad. Ante la sospecha de LMP, el tratamiento con Kesimpta debe suspenderse hasta que se haya descartado la LMP.

Si se sospecha la presencia de LMP, se debe realizar una evaluación mediante RM (preferiblemente con medio de contraste) para compararla con la RM realizada antes del tratamiento (preferiblemente con una antigüedad no superior a 3 meses) y mediante un análisis del líquido cefalorraquídeo de confirmación, incluida la determinación del ADN del VJC, así como mediante exploraciones neurológicas repetidas.

Si se confirma la presencia de LMP, el tratamiento debe dejar de administrarse de manera permanente.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (correcta)

No se observaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en los estudios clínicos de la EMR con Kesimpta. Sin embargo, se han observado casos de reactivación de la hepatitis B durante el tratamiento con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Por tanto, los pacientes con hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con Kesimpta (véase «Contraindicaciones»). En todos los pacientes, deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta. Como exigencia mínima, se debe 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 controlados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

En caso de reactivación del VHB, debe pausarse el tratamiento con Kesimpta hasta que la infección activa se haya resuelto.

#### Tratamiento de pacientes con inmunodepresión severa

Se recomienda evaluar el estado inmunitario del paciente antes de iniciar el tratamiento con Kesimpta. Kesimpta no debe administrarse a pacientes con inmunodepresión severa (p. ej., neutropenia o linfopenia significativas) (véase «Contraindicaciones»). Los pacientes con inmunodepresión severa no deben recibir tratamiento hasta que se resuelva la afección pertinente (ver «Contraindicaciones»).

Los pacientes que reciban tratamiento inmunosupresor (excluido el tratamiento sintomático con corticosteroides para prevenir las recidivas) o cuyo sistema inmunitario se haya debilitado con un tratamiento previo (véase «Interacciones») no deben recibir tratamiento con ofatumumab.

#### Tratamiento con inmunosupresores antes, durante o después del tratamiento con ofatumumab

Al iniciar el tratamiento con ofatumumab después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después del tratamiento con ofatumumab, debe tenerse en cuenta que existe la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan (véase «Mecanismo de acción» o «Farmacodinámica»). No se ha estudiado la administración del ofatumumab en combinación con otros tratamientos modificadores de la EM.

#### Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar la administración del tratamiento con 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 el tratamiento con 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 «Propiedades/acciones»).

#### *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 meticulosa de la respuesta inmunitaria provocada por la vacuna, en la que se incluya, cuando sea necesario, la consulta con un especialista idóneo, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora (véase «Embarazo» o «Lactancia»).

#### Neoplasias malignas

Se ha observado un aumento del riesgo de neoplasias malignas, en concreto de cáncer de mama, con otros tratamientos reductores de los linfocitos B productores de anticuerpos anti-CD20. La incidencia estuvo en consonancia con la incidencia natural prevista en los pacientes con EM.

Los pacientes con neoplasias malignas activas existentes (incluidos los pacientes a los que se realiza un seguimiento de manera activa para detectar una recidiva de una neoplasia maligna) no deben recibir tratamiento con ofatumumab (véase «Contraindicaciones»). En pacientes con factores de riesgo conocidos de neoplasias malignas, se debe estudiar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo del ofatumumab y realizar un seguimiento tumoral pertinente antes y durante el tratamiento.

Eventos adversos graves durante el tratamiento con otros anticuerpos anti-CD20

En casos infrecuentes, se han producido episodios cardiovasculares agudos y reacciones mucocutáneas severas durante el tratamiento con otros anticuerpos anti-CD20. Los pacientes que presenten una reacción mucocutánea severa durante el tratamiento con Kesimpta deben suspender el tratamiento de manera permanente y solicitar una evaluación médica inmediata.

Reacciones cutáneas

Con otros anticuerpos anti-CD20, se han notificado reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y pioderma gangrenoso. Si se produce un evento de este tipo, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

### **Interacciones**

Puesto que no se esperan interacciones farmacológicas a través de las enzimas del citocromo P450, otras enzimas metabolizadoras o transportadores, no se han realizado estudios de interacción.

Vacunas

No se han investigado, durante el tratamiento con ofatumumab, la seguridad de la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos, atenuados o inactivados ni la capacidad de generar una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo). La respuesta inmunitaria a la vacunación puede verse alterada debido a la disminución del número de linfocitos B. Es recomendable que los pacientes completen las vacunaciones programadas antes de iniciar un tratamiento con Kesimpta (véase «Advertencias y precauciones»).

*Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores*

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como ocrelizumab, cladribina, fingolimod, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona o dimetilfumarato, por Kesimpta, 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.

No se ha estudiado la administración del ofatumumab en combinación con otros tratamientos modificadores de la EM.

### **Embarazo/Lactancia**

*Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas*

No debe iniciarse un tratamiento con Kesimpta durante el embarazo (véase «Contraindicaciones»). Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos eficaces (métodos con

tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras reciben Kesimpta y hasta 6 meses después de la última administración de Kesimpta.

### *Embarazo*

No se dispone de mucha experiencia sobre el uso del ofatumumab en mujeres embarazadas.

Se han comunicado casos de agotamiento de linfocitos B y linfocitopenia transitorios en bebés lactantes de madres tratadas con otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Se desconoce la posible duración de la disminución del número de linfocitos B en los lactantes que estuvieron 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 «Advertencias y precauciones» y «Farmacocinética»).

Según los resultados obtenidos en los estudios en animales, se da por sentado que el ofatumumab podría atravesar la barrera placentaria y reducir el número de linfocitos B en el feto (véase «Datos preclínicos»). No se observaron efectos teratógenos después de la administración intravenosa de ofatumumab a macacas preñadas durante el período de organogénesis.

Kesimpta no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

### *Lactancia*

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. El beneficio de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del bebé deben ponderarse en función del beneficio clínico que obtendría la madre al recibir Kesimpta y de los posibles efectos adversos de Kesimpta en el bebé o en el recién nacido lactante.

### *Fertilidad*

No hay experiencia acerca del efecto del ofatumumab sobre la fecundidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fecundidad masculina y femenina (véase «Datos preclínicos»).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es probable que Kesimpta tenga una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Efectos adversos**

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotaes de fase III, 1882 pacientes con EMR fueron asignados aleatoriamente, 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 «Propiedades/acciones»).

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 tratamiento con el medicamento (5,7% frente a 5,2%) fue similar en los grupos de tratamiento con ofatumumab y con teriflunomida.

Las reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos sobre EMR en asociación con el uso de ofatumumab se enumeran a continuación con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas 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: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Infecciones e infestaciones*

*Muy frecuentes:* infección respiratoria de vías altas<sup>1</sup> (39%), infección del tracto urinario (12%)

*Frecuentes:* herpes oral

#### *Trastornos del sistema nervioso*

*Muy frecuentes:* cefalea (13%)

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

*Muy frecuentes:* reacciones en la zona de inyección (locales) (11%)

#### *Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*

*Muy frecuentes:* reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) (21%)

#### *Investigaciones*

*Frecuentes:* disminución de la inmunoglobulina M en suero (IgM)

<sup>1</sup> Para la determinación de la frecuencia de las RA, se tuvo en cuenta la agrupación de términos preferentes (TP).

#### *Descripción de reacciones adversas de interés*

##### *Infecciones*

En los estudios clínicos de fase III sobre la EMR, la frecuencia total de infecciones e infecciones severas en los pacientes tratados con ofatumumab fue similar a la de los pacientes tratados con teriflunomida (51,6% frente al 52,7% y 2,5% frente al 1,8%).

##### *Infecciones respiratorias de vías altas*

Las infecciones respiratorias de vías altas fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ofatumumab que en los pacientes tratados con teriflunomida. En los estudios clínicos sobre la EMR, el 39,4% de los pacientes tratados con ofatumumab presentaron infecciones respiratorias de vías altas, 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 respiratoria de vías altas e influenza (gripe).

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

En los estudios clínicos de fase III sobre la 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 valor 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 los eventos no fueron graves. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón (véase «Advertencias y precauciones»).

### *Anomalías analíticas*

#### *Inmunoglobulinas*

Durante el transcurso de los estudios clínicos de fase III sobre la EMR, se observó una disminución de la concentración media de IgM; no obstante, no se asoció a un riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves.

Se observó una reducción de la IgM del 30,9% después de 48 semanas y una reducción del 38,8% después de 96 semanas, mientras que la concentración media de IgM sérica se mantuvo dentro de los intervalos de referencia en general. En el 14,3% de los pacientes, el tratamiento con ofatumumab causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/dl.

Los valores medios de inmunoglobulina G (IgG) disminuyeron temporalmente en un 4,3% después de 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, se observó un aumento del 2,2% después de 96 semanas.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es muy importante notificar toda sospecha de reacción adversa tras su autorización. Ello permite una monitorización continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular del Registro Sanitario - <https://www.report.novartis.com/es>.

### **Sobredosis**

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

En los estudios clínicos de pacientes con EM, se han administrado dosis 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 efectos adversos y, si fuera necesario, iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

### ***Propiedades farmacológicas***

#### *Código ATC:*

L04AA52

#### *Mecanismo 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.

Todavía no se han esclarecido los mecanismos exactos mediante los que el ofatumumab ejerce sus efectos clínicos terapéuticos en la EMR, pero se da por sentado que se produce una inmunomodulación mediante unión a los linfocitos B que expresan CD20. 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 (CCDA). 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 la EMR, la administración de 20 mg de ofatumumab cada 4 semanas, tras una administración 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 (LIN, definido como 40 linfocitos/ $\mu$ l) al cabo de tan solo dos semanas después del inicio del tratamiento. El porcentaje total de pacientes con un recuento de linfocitos B  $\leq$ 10 linfocitos/ $\mu$ l fue del 81,9% en la semana 2 y del 91,8% en la semana 4. Esta reducción de linfocitos B por debajo de  $\leq$ 10 linfocitos/ $\mu$ l se observó en el 98% de los pacientes en la semana 12 y persistió en aproximadamente el 97% de los pacientes hasta la semana 96 y durante un máximo de 120 semanas.

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/ $\mu$ l en el 94% de los pacientes, porcentaje que aumentó al 98% de los pacientes en la semana 12.

#### *Recuperación del número de linfocitos B*

Los datos de los estudios clínicos sobre la 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 la 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.

#### *Eficacia clínica*

La eficacia y la seguridad de Kesimpta se evaluaron en dos estudios pivotaes de fase III, aleatorizados, con doble enmascaramiento (o doble ciego), controlados activamente con diseños idénticos (G2301 [ASCLEPIOS I] y G2302 [ASCLEPIOS II]) en pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 55 años con EM recurrente (EMR), con discapacidad inicial debida a la EM de 0 a 5,5 puntos en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, expanded disability status scale) y que habían presentado por lo menos una recidiva documentada durante el último año o dos recidivas durante los dos últimos años o un resultado positivo de lesiones en la RM realizada con gadolinio (Gd) durante el último año.

En los dos estudios, 927 y 955 pacientes con EMR, respectivamente, fueron asignados aleatoriamente 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 administración inicial de tres dosis semanales 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 al día. Para garantizar el enmascaramiento, los pacientes también recibieron un placebo idéntico, correspondiente al tratamiento del otro grupo de tratamiento (diseño con doble simulación).

La duración del tratamiento en cada paciente fue variable, y dependió del momento en que se cumplían 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 de tratamiento con ofatumumab frente al 23,2% de los pacientes del grupo tratado con 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 (véase la Tabla 1). La media de edad fue de 38 años, la media de la duración de la enfermedad fue de 8,2 años desde la aparición del primer síntoma, 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 por Resonancia Magnética (RM) inicial.

En ambos estudios, el criterio de valoración principal de la eficacia fue la tasa anualizada de recidivas confirmadas. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia 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  $\geq 1,5$ ,  $\geq 1$  o  $\geq 0,5$  en pacientes con valores iniciales de 0, 1 a 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 en la exploración por RM, la tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas y la tasa de pérdida del volumen cerebral. Los criterios de valoración secundarios claves relacionados con la discapacidad se evaluaron en un metanálisis de los datos combinados de los estudios G3201 y G2302, tal como se especifica en sus protocolos.

**Tabla 1 Características demográficas y nosológicas iniciales**

Características	Estudio G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudio G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomida (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomida (N = 474)
Media de edad (años)	38,9	37,8	38,0	38,2
Grupo etario (años)	19 a 55	18 a 55	18 a 55	18 a 55
Mujeres (%)	68,4	68,6	66,3	67,3
Media/mediana de la duración de la EM desde los primeros síntomas (años)	8,36/6,41	8,18/6,69	8,20/5,70	8,19/6,30
Media/mediana de la duración de la EM desde el diagnóstico (años)	5,77/3,94	5,64/3,49	5,59/3,15	5,48/3,10
Pacientes tratados previamente con tratamiento modificador de la enfermedad (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Número de recaídas en los últimos 12 meses	1,2	1,3	1,3	1,3
Media/mediana de la puntuación EDSS	2,97/3,00	2,94/3,00	2,90/3,00	2,86/2,50
Media del volumen total de lesiones en T2 (cm <sup>3</sup> )	13,2	13,1	14,3	12,0
Pacientes sin lesiones en T1 realzadas con Gd (%)	62,6	63,4	56,1	61,4
Número de lesiones en T1 realzadas con Gd (media)	1,7	1,2	1,6	1,5

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% en la tasa anualizada de recaídas, respectivamente (ambas reducciones con  $p < 0,001$ ), en comparación con la teriflunomida.

En el metanálisis preespecificado de los datos combinados, se 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).

Kesimpta también redujo significativamente el número de lesiones en T1 realzadas con Gd y la tasa del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas en un 95,9% y un 83,6%, respectivamente (ambos estudios combinados).

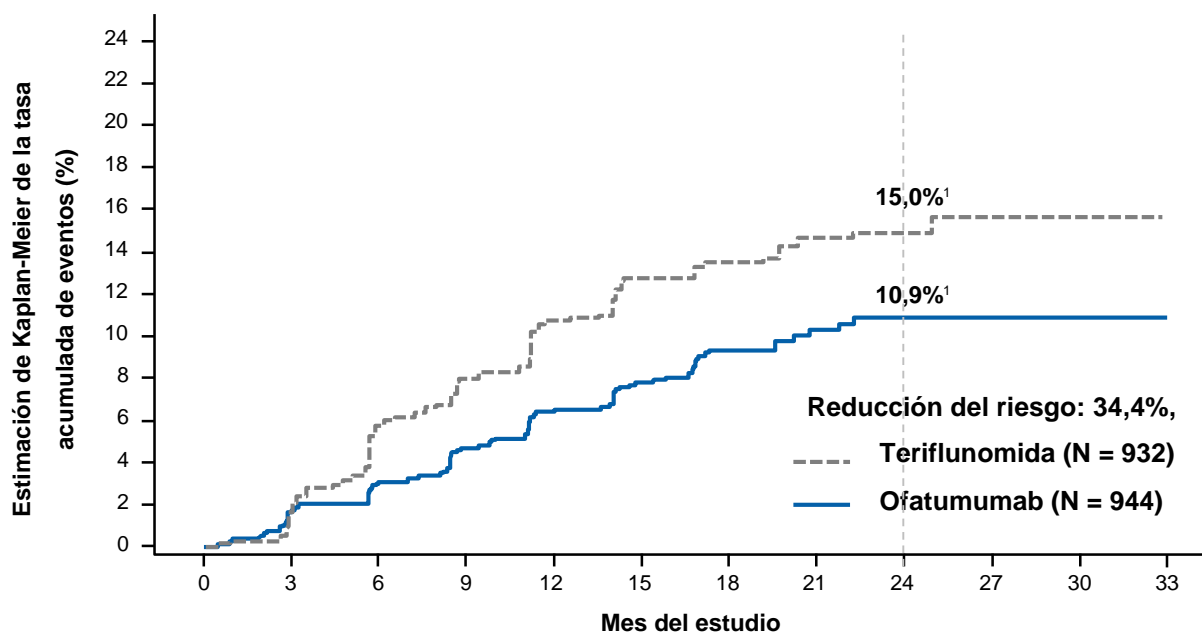
Los resultados de eficacia fueron parecidos en los dos estudios de fase III (G2301 y G2302) y en los análisis exploratorios de los subgrupos definidos por sexo biológico, edad, peso corporal, tratamiento previo de la EM, discapacidad inicial y actividad de la enfermedad.

No se disponía de datos de eficacia a largo plazo y de seguridad a largo plazo de un ensayo clínico de extensión sin enmascaramiento en curso de ambos estudios de fase III en el momento de obtención de la autorización de comercialización.

**Tabla 2 - Resumen de los resultados de los estudios de fase III sobre la EMR**

Criterios de valoración	Estudio G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudio G2302 (ASCLEPIOS II)	
	20 mg de ofatumumab (N = 465)	14 mg de teriflunomida (N = 462)	20 mg de ofatumumab (N = 481)	14 mg de teriflunomida (N = 474)
<b>Criterios de valoración en cada estudio</b>				
Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración principal) <sup>1</sup>	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 realizadas con Gd según la exploración por 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 por año	0,72	4,00	0,64	4,15
Reducción relativa	81,9% (p <0,001)		84,5% (p <0,001)	
<b>Criterios de valoración basados en los metanálisis preespecificados</b>				
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada durante 3 meses <sup>2</sup>	10,9% con ofatumumab frente a 15,0% con teriflunomida			
Reducción del riesgo	34,4% (p = 0,002)			
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada durante 6 meses <sup>2</sup>	8,1% con ofatumumab frente a 12,0% con teriflunomida			
Reducción del riesgo	32,5% (p = 0,012)			
<sup>1</sup> Recidivas confirmadas (acompañadas de una variación clínicamente relevante en la EDSS).				
<sup>2</sup> Kaplan-Meier en el mes 24. La progresión de la enfermedad se definió como un aumento de la EDSS de al menos 1,5, 1 o 0,5 puntos en los pacientes con una EDSS inicial de 0, 1 a 5 y 5,5 o más, respectivamente.				

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



Número de pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1	0
Teriflunomida	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1	0

<sup>1</sup> Los números mostrados en las curvas representan las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo del evento durante 24 meses (marcados por la línea vertical discontinua).

### Immunogenicidad

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 la 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 recogida de muestras, los medicamentos concomitantes 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 al error. Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (ACF) inducidos por el tratamiento en los estudios de fase III en 2 de 923 (0,2%) pacientes tratados con KESIMPTA; no se identificaron pacientes con ACF potenciadores o neutralizantes del tratamiento. En ninguno de los pacientes los títulos positivos de ACF afectó a 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.

### Seguridad y eficacia en pacientes pediátricos

No se han realizado estudios de seguridad y de eficacia en niños y adolescentes (<18 años).

## Farmacocinética

### *Absorción*

Según el estudio de bioequivalencia de 12 semanas llevado a cabo en pacientes con EMR (COMB157G2102), 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  $C_{\text{máx}}$  media de 1,43  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Por lo general, el  $T_{\text{máx}}$  se alcanzó en la primera semana después de la inyección.

Se presupone 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 en el estado de equilibrio ( $V_{d_{\text{ec}}}$ ) del ofatumumab fueron bajos (3 a 8 litros), de forma parecida a los valores descritos 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  $V_{d_{\text{ec}}}$  después de la segunda infusión de ofatumumab fue de 2,15 a 2,74 litros. 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 central ( $V_{d_c}$ ) de 2,8 litros.

### *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 mediada por la diana, asociada a la unión del fármaco a los linfocitos B, y otra independiente de la diana, mediada por una endocitosis inespecífica seguida de catabolismo intracelular, como con otras moléculas de IgG. Los linfocitos B presentes al inicio provocan un mayor componente de depuración del ofatumumab mediado por la diana al inicio del tratamiento. Las sucesivas dosis de ofatumumab causan un marcado agotamiento de linfocitos B, con la consiguiente disminución del valor global de depuración.

Se estimó que la vida media en estado de equilibrio fue de aproximadamente 16 días después de la administración subcutánea repetida de 20 mg de ofatumumab. Según los resultados del informe del modelo de FC poblacional, la depuración (CL) estimada del ofatumumab después del agotamiento de linfocitos B inicial en una población de pacientes con esclerosis múltiple recurrente fue de 0,156 l/día.

### *Linealidad/no linealidad*

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

### *Poblaciones especiales*

Las características de la población que se mencionan a continuación no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del ofatumumab: peso corporal, sexo biológico, edad, etnia/color de la piel o el recuento de linfocitos B al inicio.

### *Disfunción hepática*

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

### *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.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en pacientes de edad avanzada con EM. El ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR. Según los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

### *Niños y adolescentes*

No se ha determinado todavía la tolerabilidad y eficacia en niños y en adolescentes menores de 18 años.

### *Sexo biológico*

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

## **Datos preclínicos**

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

### *Mutagenia y carcinogenia*

No se han realizado estudios de mutagenia y carcinogenia con el ofatumumab. Puesto que el ofatumumab es un anticuerpo, no se prevé que interactúe directamente con el ADN.

### *Toxicidad para la función reproductora*

En los estudios de desarrollo embrionario y de desarrollo pre- y posnatal de diseño mejorado (DPPNm) en macacos, se indicó que la administración intravenosa de ofatumumab 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, se detectó el ofatumumab en la sangre de los fetos y las crías lactantes, lo que confirma la transferencia placentaria y la exposición fetal posnatal. El tratamiento con 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. En dosis altas (exposición materna al menos 160 veces la exposición clínica), se detectó una disminución del peso del bazo (sin correlato histológico) en los fetos y una menor respuesta inmunitaria humoral frente a la hemocianina de lapa californiana (KLH) en las crías lactantes. Todos estos cambios fueron reversibles durante los seis primeros



meses del período posnatal sin tratamiento. Se observó mortalidad posnatal temprana en las crías lactantes en el grupo de dosis alta. Es probable que esto se deba a infecciones oportunistas debido a la inmunomodulación. La NOAEL relacionada con la actividad farmacológica del ofatumumab en lactantes en el estudio de DPPNm se tradujo 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.

En un estudio de fecundidad en macacos, no se vieron afectados los criterios de valoración de la fecundidad en machos y hembras. La exposición (AUC) relacionada con la dosis máxima sin efecto observado (NOAEL) es por lo menos 260 veces mayor que la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

### **Otra información**

#### *Incompatibilidades*

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

#### *Período de validez*

24 meses.

No utilizar después de la fecha de expira (= EXP) impresa en el envase.

#### *Precauciones especiales de conservación*

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior para proteger el contenido de la luz.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

#### *Instrucciones de uso y manipulación*

##### *Instrucciones para la manipulación de la pluma precargada SensoReady*

La pluma precargada debe retirarse del refrigerador entre 15 y 30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente. La pluma precargada debe mantenerse en su caja original hasta que esté lista para usarse y el capuchón de la aguja no debe retirarse hasta justo antes de la inyección. Antes del uso, debe inspeccionarse visualmente la solución a través de la ventana de inspección. El líquido debe ser límpido o levemente turbio. No use la pluma precargada si el líquido contiene partículas visibles o está turbio.

En el inserto se proporcionan instrucciones completas para la administración de la inyección.

#### *Eliminación*

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

#### *Naturaleza y contenido del envase*

Caja de cartón con 1 pluma precargada de policarbonato y poliformaldehído que contiene 1 jeringa precargada de vidrio tipo I incoloro de volumen 0.4 ml con 1 aguja fija calibre 29 G x 1/2 pulgada.

*Precauciones especiales para eliminar el medicamento*

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Fabricante:**

Novartis Pharma Stein AG, Suiza

**FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

20 enero 2022, publicado en Swissmedic agosto 2023