

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

KESIMPTA (Ofatumumab)

Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: pendiente (L04AA52).

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

20 mg en 0,4 mL de solución inyectable en un autoinyector prellenado.

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 autoinyector prellenado contiene una solución inyectable de 20 mg de ofatumumab (0,4 mL de solución, 50 mg/mL).

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

Excipientes *Según lo aprobado en el registro sanitario*

INDICACIONES

Kesimpta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de **KESIMPTA** (Ofatumumab) 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL****Omisión de una dosis**

En el caso de omitir una inyección de Ofatumumab, 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 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 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 ofatumumab en pacientes con disfunción hepática.

Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como ofatumumab, es desdeñable, no se espera que la disfunción hepática influya en la farmacocinética de 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. Ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad 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

Ofatumumab 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 Ofatumumab 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

-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 en EMR. 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. Si se presentaran reacciones relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático.

En los estudios clínicos en 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 Ofatumumab debe efectuarse bajo la guía de un profesional sanitario debidamente capacitado.

Infecciones

Dado su modo de acción, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

En los estudios clínicos en 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 en 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 Ofatumumab 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 Ofatumumab. 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 Ofatumumab. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del VHB antes de iniciar un tratamiento con Ofatumumab. 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 Ofatumumab 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 Ofatumumab en el caso de vacunas inactivadas.

Ofatumumab 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 Ofatumumab. 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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

Los bebés lactantes de madres tratadas con Ofatumumab 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 **hasta 120** 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 pivotaes se enumeran de acuerdo 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 ($< 1/10\ 000$).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

Tabla 1 **Tabla de reacciones adversas**

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior ¹ Infecciones del tracto urinario ²
Frecuentes	Herpes oral
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones (locales) en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Muy frecuentes	Reacciones (sistémicas) relacionadas con la inyección
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Descenso de la inmunoglobulina M en sangre
¹ Para la determinación de la frecuencia de la RA se consideró la agrupación de términos preferentes (TPs) e incluye los siguientes: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, gripe, sinusitis, faringitis, rinitis, infección vírica de las vías respiratorias altas, tonsilitis, sinusitis aguda, faringotonsilitis, laringitis, faringitis estreptocócica, rinitis vírica, sinusitis bacteriana, tonsilitis bacteriana, faringitis vírica, tonsilitis vírica, sinusitis crónica, herpes nasal, traqueítis. ² Para la determinación de la frecuencia de la RA se consideró la agrupación de términos preferentes (TPs) e incluye los siguientes: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por escherichia, bacteriuria asintomática, bacteriuria.	

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 en 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 en 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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 en EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM) **(disminución del 30,9% después de 48 semanas y disminución del 38,8% después de 96 semanas)** y, 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 en EMR, el tratamiento con Ofatumumab causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0,34 g/dL.

Ofatumumab se asoció con una disminución transitoria del 4,3% en los niveles medios de inmunoglobulina G (IgG) después de 48 semanas de tratamiento, pero con un aumento del 2,2% después de 96 semanas.

INTERACCIONES

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 Ofatumumab 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 Ofatumumab (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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

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 Ofatumumab.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre el uso de ofatumumab en mujeres embarazadas. 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 a 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 a 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

mayores como mínimo, en comparación con la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

En estos estudios, ofatumumab se detectó en la sangre de los fetos y los lactantes, lo que confirma la transferencia placentaria y la exposición fetal a ofatumumab y su persistencia en el período posnatal (vida media prolongada del anticuerpo monoclonal). La exposición a 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 de 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 de ofatumumab en mujeres durante la lactancia. Se desconoce si ofatumumab pasa a la leche materna; no obstante, hay presencia de IgG humana en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de Ofatumumab 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 Ofatumumab y de los posibles efectos adversos de Ofatumumab 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 Ofatumumab y hasta 6 meses después de la última dosis de Ofatumumab.

Esterilidad

No hay datos acerca del efecto de 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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 en 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

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. Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano dirigido contra el antígeno CD20. Se une a un epítipo bien definido que comprende los dominios 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 de 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 ofatumumab induce lisis celular tanto en las células con alto grado de expresión de CD20 como en aquellas con baja expresión de este antígeno. Ofatumumab también reduce el número de linfocitos T que expresan CD20.

Farmacodinámica

Depleción de linfocitos B

En los estudios de fase III en 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Recuperación del número de linfocitos B

Los datos de los estudios clínicos en 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, ofatumumab tiene baja capacidad inductora de anticuerpos contra el fármaco (ACF). En los estudios de fase III en 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

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 los linfocitos B y de otra vía independiente de éstos, 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 éstos y en una vida media más corta de 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 $AUC_{(0-t)}$ 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 estado de equilibrio.

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

Distribución

Tras la administración subcutánea repetida de ofatumumab a una dosis de 20 mg, se estimó un volumen de distribución en el estado estacionario de 5,42 litros.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Biotransformación y metabolismo

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

Eliminación

Ofatumumab se elimina a través de dos vías: una ruta mediada por la diana que está relacionada con la unión a linfocitos B y otra ruta independiente de la diana mediada por endocitosis no específica seguida de catabolismo intracelular, como ocurre con otras moléculas IgG. Al comienzo del tratamiento, los linfocitos B basales dan lugar a un mayor aclaramiento de ofatumumab mediado por la diana. La administración de ofatumumab da lugar a una depleción potente de linfocitos B resultando en un aclaramiento general reducido. Tras la administración subcutánea repetida de ofatumumab a una dosis de 20 mg, se estimó que la semivida en el estado estacionario era de 16 días aproximadamente.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de 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. Ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad 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_{dc} de ofatumumab en un estudio poblacional con datos combinados de distintos estudios. Los valores más altos de $C_{máx}$ 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.

Peso corporal

En base a los resultados de un análisis poblacional entre ensayos, el peso corporal se identificó como una covariable de la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a ofatumumab en los sujetos con EMR. Sin embargo, el peso corporal no afectó a los resultados de eficacia y seguridad evaluados en los ensayos clínicos; por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Disfunción renal

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 ofatumumab, es marginal, no es esperable que la disfunción hepática influya en la farmacocinética de 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 Ofatumumab 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 recaída o brote documentada durante el último año o dos recaídas o brotes 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

En ambos estudios, el criterio de valoración principal de la eficacia fue la tasa anualizada de recaídas o brotes 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 RMN, 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), Ofatumumab produjo una reducción significativa del 50,5% y del 58,5% de la tasa anualizada de recaídas o brotes, respectivamente (ambas reducciones con $p < 0,001$), en comparación con la teriflunomida.

El metaanálisis preespecificado de los datos combinados demostró que Ofatumumab 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 recidivas al inicio y durante el estudio, actividad de la enfermedad por RMN al inicio, puntuación inicial en la EDSS y diagnóstico de EMRR o EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

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 realizadas con Gd por exploración de RMN	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	82,0% (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).

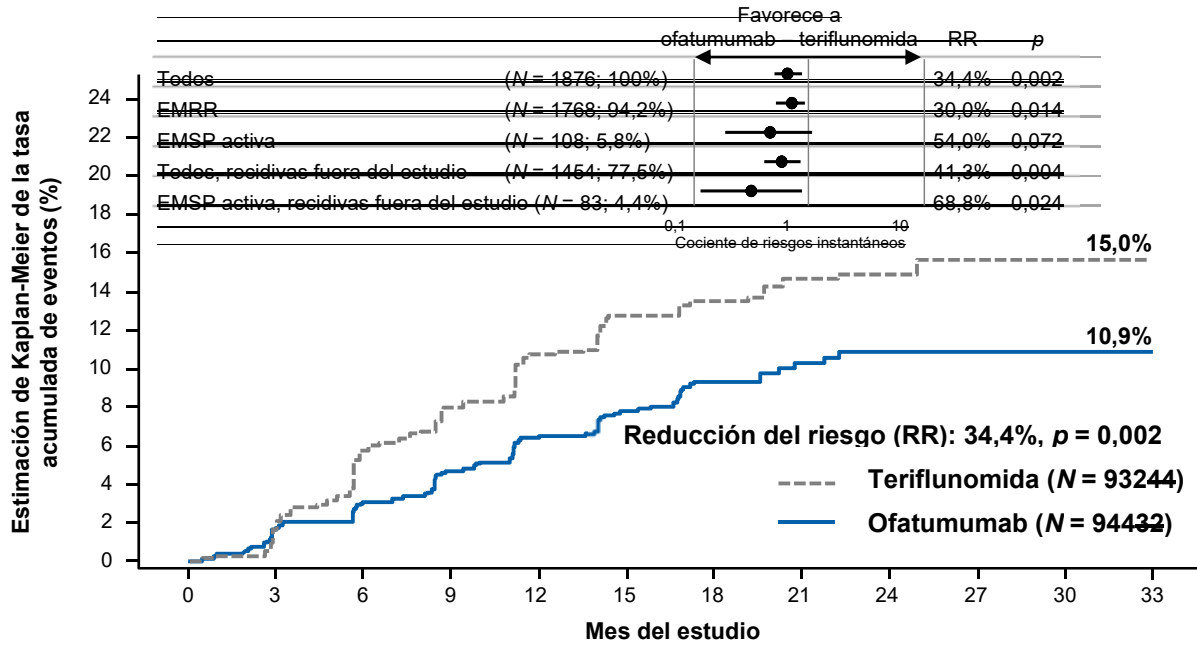
² ~~En el suero.~~

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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

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		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	0
Teriflunomida	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1	0	0

En los ensayos de fase III, la proporción de pacientes con acontecimientos adversos (AAs) (83,6% frente a 84,2%) y los AAs que conllevaron una suspensión del tratamiento (5,7% frente a 5,2%) fueron similares en los grupos ofatumumab y teriflunomida.

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).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de mutagenicidad con ofatumumab. Dado que ofatumumab es un anticuerpo, no se prevé que interaccione directamente con el ADN.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Los estudios de desarrollo embriofetal (EFD, por sus siglas en inglés) y de desarrollo pre- y posnatal de diseño mejorado (ePPND, por sus siglas en inglés) en monos, mostraron que la exposición a ofatumumab administrado por vía intravenosa durante la gestación no causó toxicidad materna, ni teratogenicidad, ni efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal y pre- y posnatal.

En estos estudios, ofatumumab se detectó en la sangre de los fetos y los lactantes, lo que confirma la transferencia placentaria y la exposición fetal a ofatumumab y su persistencia en el periodo posnatal (vida media prolongada del anticuerpo monoclonal). La exposición al ofatumumab durante la gestación causó una depleción esperada 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 correlación histológica) en los fetos y de una menor respuesta inmunitaria humoral frente a hemocianina de lapa (KLH, por sus siglas en inglés) en las crías lactantes a dosis altas. Todos estos cambios fueron reversibles durante el periodo posnatal de 6 meses. En los lactantes se observó mortalidad posnatal temprana a una dosis 160 veces superior a la dosis terapéutica (en base al AUC), probablemente a causa de las infecciones potenciales secundarias a la inmunomodulación. El NOAEL relacionado con la actividad farmacológica del ofatumumab en lactantes en el estudio ePPND, se traduce en un margen de seguridad en base al AUC de al menos 22 veces, cuando se compara la exposición materna al NOAEL con la exposición en humanos a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

En un estudio de fertilidad en monos, las variables de fertilidad en machos y hembras no se vieron afectadas.

INCOMPATIBILIDADES

Ofatumumab 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.

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

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Instrucciones de uso del autoinyector prellenado de KESIMPTA (Ofatumumab)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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

Recuerde:

- **No use** el autoinyector de Ofatumumab si el sello del envase de cartón o el sello del blíster está roto. Conserve el autoinyector de Ofatumumab en el embalaje sellado hasta el momento en que vaya a usarla.
- **No agite** el autoinyector de Ofatumumab.
- Si se le cae el autoinyector de Ofatumumab, **no la use** si parece estar dañada o si se le cayó sin el capuchón.

Tire (deseche) el autoinyector usado de Ofatumumab inmediatamente después de utilizarla.

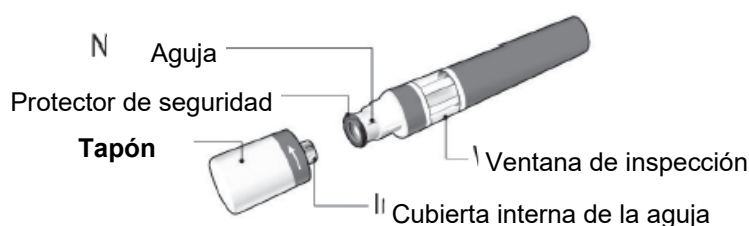
No reutilice el autoinyector prellenado de Ofatumumab. Consulte «¿Cómo debo desechar el autoinyector de Ofatumumab usadas?» al final de estas «Instrucciones de uso».

¿Cómo debo conservar Ofatumumab?

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

Partes del autoinyector Sensoready® de Ofatumumab (véase la Figura A):

Figura A



El autoinyector de Ofatumumab se muestra con el **tapón** ~~capuchón~~ suelto. **No retire** el **tapón** del autoinyector hasta el momento en que vaya a usarla.

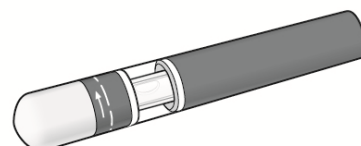
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Material necesario para la inyección:

La caja del producto incluye:

El autoinyector de Ofatumumab nuevo (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 los autoinyectores de Ofatumumab usados?» al final de estas «Instrucciones de uso».

Antes de la inyección:

Retire del refrigerador (heladera o nevera) el autoinyector de Ofatumumab **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 **transparente** ~~limpio~~ o levemente **opalescente** ~~turbio~~. **No use** el autoinyector 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 el autoinyector de Ofatumumab. **No use** el autoinyector después de la fecha de caducidad.

Figura D



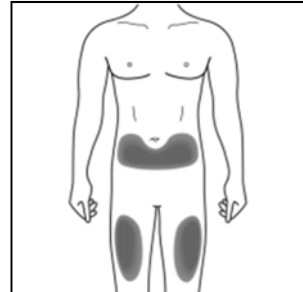
Póngase en contacto con su farmacéutico o profesional sanitario si el autoinyector no cumple con alguno de los requisitos anteriores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

Paso 2. Elija el lugar de inyección:

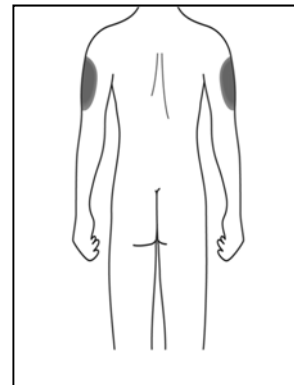
- El lugar recomendado es la cara anterior de los muslos. También puede usar la zona inferior del abdomen, pero **siempre** a más de cinco centímetros de distancia del ombligo (véase la **Figura E**).
- Elija un lugar distinto para cada nueva inyección de Ofatumumab.
- No inyecte el producto en ninguna 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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

La inyección:

Paso 4. Retire el tapón ~~capuchón~~:

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

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

Paso 5. Cómo sostener el autoinyector de Ofatumumab:

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



Figura H

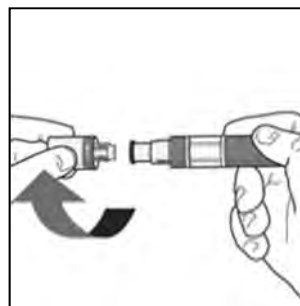
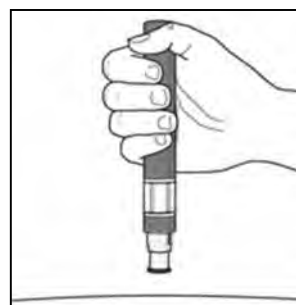


Figura I



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

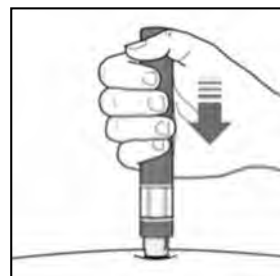
- El **primer clic** indica el **inicio de la inyección**.
- El **segundo clic** indica que **la inyección está a punto de finalizar**.

Debe mantener el autoinyector de Ofatumumab 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 el autoinyector contra la piel para iniciar la inyección (**véase la Figura J**).
- El **primer clic** indica el **inicio de la inyección**.
- **Siga manteniendo** el autoinyector firmemente presionada contra la piel.
- El **indicador verde** muestra el progreso de la inyección.

Figura J

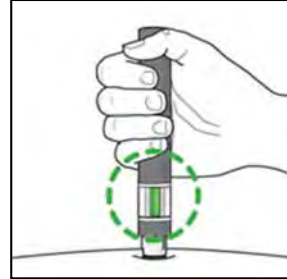


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL

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 el autoinyector (**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

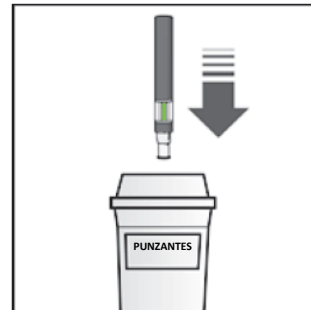


¿Cómo debo desechar los autoinyectores de Ofatumumab usadas?

Paso 8. Eliminación del autoinyector de Ofatumumab:

- Deseche el autoinyector usado 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 el autoinyector.

Figura M



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

Precauciones especiales de eliminación

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

Ref.: RF1363704/20

Reg. ISP N° B-2929/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/0,4 mL**

Fabricante:

Ver envase secundario.

Prospecto internacional

Información publicada en: Enero de 2020

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza