

Kesimpta[®]
(ofatumumabe)

Novartis Biociências S.A.

Solução Injetável

20 mg/0,4 mL

Bula Profissional

KESIMPTA®

ofatumumabe

APRESENTAÇÕES

Kesimpta® 20 mg/0,4 mL - Solução injetável

Embalagens contendo 1 caneta preenchida.

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada caneta preenchida contém solução injetável de 20 mg de ofatumumabe (solução a 0,4 mL de 50 mg/mL).

Excipientes: arginina, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) totalmente humano recombinante contra o CD20 humano expresso em células B. Ofatumumabe é produzido em uma linhagem celular murina (NS0) por tecnologia de DNA recombinante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Kesimpta® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com formas recorrentes de esclerose múltipla (EMR).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de Kesimpta® foram avaliadas em dois estudos pivotais de Fase 3 de desenho idêntico, randomizados, duplo-cegos, controlados por comparador ativo (G2301 (ASCLEPIOS I) e G2302 (ASCLEPIOS II)), em pacientes com formas recorrentes de EM (EMR), com idades entre 18 e 55 anos, *status* de incapacidade na triagem com escore de 0 a 5,5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e que haviam apresentado pelo menos uma recidiva documentada no ano anterior ou duas recidivas nos dois anos anteriores ou um exame de ressonância magnética (RM) realçada por gadolínio (Gd) positiva no ano anterior. Tanto os pacientes recém diagnosticados quanto os pacientes que mudaram seu atual tratamento foram inscritos.

Nos dois estudos, 927 e 955 pacientes com EMR, respectivamente, foram randomizados 1:1 para receber injeções subcutâneas de ofatumumabe 20 mg a cada 4 semanas a partir da Semana 4 após um regime de administração inicial de três doses semanais de 20 mg nos primeiros 14 dias (nos Dias 1, 7 e 14) ou cápsulas de teriflunomida 14 mg por via oral uma vez ao dia. Os pacientes também receberam placebo correspondente no outro braço de tratamento para garantir o cegamento do estudo (desenho duplo-cego).

A duração do tratamento individual para cada paciente foi variável com base em quando os critérios de finalização do estudo foram atendidos. Nos dois estudos, a duração mediana do tratamento foi de 85 semanas, 33,0% dos pacientes no grupo de ofatumumabe vs. 23,2% dos pacientes no grupo de teriflunomida foram tratados por mais de 96 semanas.

Os dados demográficos e as características basais foram bem equilibrados entre os braços de tratamento entre os dois estudos (consulte a Tabela 1). A média de idade foi de 38 anos, a duração média da doença foi de 8,2 anos desde o início do primeiro sintoma e o escore médio na EDSS foi de 2,9; 40% dos pacientes não haviam sido tratados anteriormente com uma terapia modificadora da doença (TMD) e 40% apresentaram lesões em T1 realçadas por gadolínio (Gd) na RM no baseline.

O desfecho primário de eficácia dos dois estudos foi a taxa anualizada de recidivas confirmadas (ARR) com base na EDSS. Os principais desfechos secundários de eficácia incluíram o tempo até o agravamento da incapacidade na EDSS (confirmado em 3 meses e 6 meses), definido como um aumento na EDSS de $\geq 1,5$, ≥ 1 ou $\geq 0,5$ em pacientes com EDSS de 0, 1 a 5 ou $\geq 5,5$ no basal, respectivamente. Outros desfechos secundários importantes foram o tempo até a melhora da incapacidade na EDSS (confirmada em 6 meses), o número de lesões em T1 realçadas por Gd por RM, a taxa anualizada de lesões em T2 novas ou aumentadas, a concentração de cadeia leve de neurofilamentos (NfL) no soro e a taxa de perda de volume cerebral (BVL). Os principais desfechos secundários relacionados à incapacidade foram avaliados em uma meta-análise de dados combinados dos estudos G2301 e G2302, conforme definidos nos protocolos dos estudos.

Tabela 1 Dados demográficos e características basais

Características	Estudo G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudo G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumabe (N=465)	Teriflunomida (N=462)	Ofatumumabe (N=481)	Teriflunomida (N=474)
Média de idade (anos)	38,9	37,8	38,0	38,2
Faixa etária (anos)	19 - 55	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Sexo feminino (%)	68,4	68,6	66,3	67,3
Duração média/mediana da EM desde os primeiros sintomas (anos)	8,36 / 6,41	8,18 / 6,69	8,20 / 5,70	8,19 / 6,30
Duração média/mediana da EM desde o diagnóstico (anos)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Tratados anteriormente com TMDs (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Número de recidivas nos últimos 12 meses	1,2	1,3	1,3	1,3
Escore médio/mediano na EDSS	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Volume médio total da lesão em T2 (cm ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Pacientes sem lesões em T1 Gd+ (%)	62,6	63,4	56,1	61,4
Número de lesões em T1 Gd+ (média)	1,7	1,2	1,6	1,5

Os resultados de eficácia dos dois estudos estão resumidos na Tabela 2, na Figura 1 e na Figura 3.

Nos dois estudos de Fase 3 (G2301 e G2302), Kesimpta® demonstrou uma redução significativa na taxa anualizada de recidivas de 50,5% e 58,4%, respectivamente (ambos $p < 0,001$) em comparação com teriflunomida.

A meta-análise pré-especificada de dados combinados mostrou que Kesimpta® reduziu significativamente o risco de piora da incapacidade confirmada (CDW) em 3 meses (redução do risco = 34,3%, $p = 0,003$) e de CDW em 6 meses (redução do risco = 32,4%, $p = 0,012$) em comparação com teriflunomida (consulte a Figura 1).

Kesimpta® reduziu significativamente o número de lesões em T1 realçadas por Gd e a taxa de lesões em T2 novas ou aumentadas em 95,9% e 83,5%, respectivamente (os dois estudos combinados).

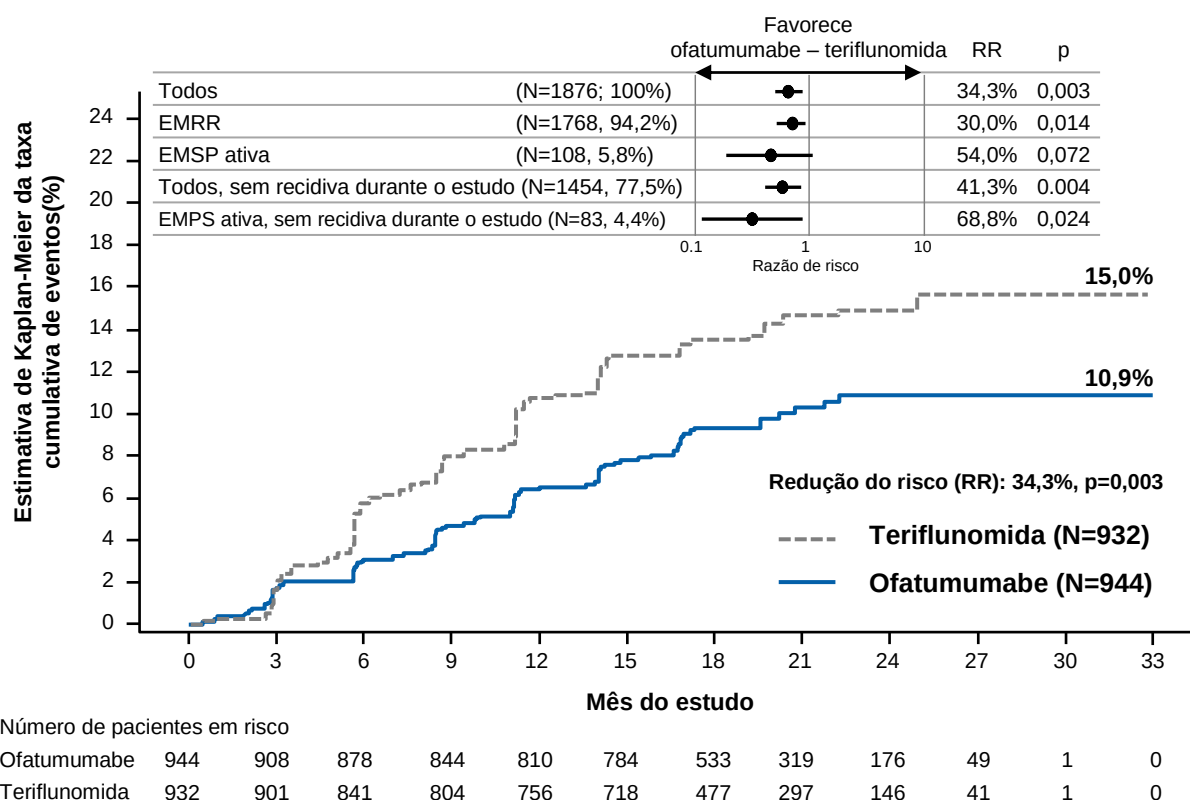
Os resultados de eficácia foram consistentes nos dois estudos de Fase 3 (G2301 e G2302) e nos subgrupos definidos com base em sexo, idade, terapia anterior para EM, atividade de recidiva no baseline e durante o estudo, atividade da doença na RM basal, EDSS basal e diagnóstico de EMRR/EMPS.

Tabela 2 Visão geral de resultados dos Estudos de Fase 3 em EMR

Desfechos	Estudo G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudo G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumabe 20 mg (n=465)	Teriflunomida 14 mg (n=462)	Ofatumumabe 20 mg (n=481)	Teriflunomida 14 mg (n=474)
Desfechos com base nos estudos separados				
Taxa anualizada de recidivas (ARR) (desfecho primário) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Redução na taxa	50,5% ($p < 0,001$)		58,4% ($p < 0,001$)	
Número médio de lesões em T1 realçadas por Gd por RM	0,0115	0,4555	0,0317	0,5172
Redução relativa	97,5% ($p < 0,001$)		93,9% ($p < 0,001$)	
Número de lesões em T2 novas ou aumentadas por ano	0,72	4,00	0,64	4,16
Redução relativa	81,9% ($p < 0,001$)		84,6% ($p < 0,001$)	
NfL ² no mês 3 (pg/mL)	8,80	9,41	8,92	10,02
Redução relativa	7% ($p = 0,011$)		11% ($p < 0,001$)	
NfL ² no mês 12 (pg/mL)	7,02	9,63	7,06	9,53
Redução relativa	27% ($p < 0,001$)		26% ($p < 0,001$)	

NfL ² no mês 24 (pg/mL)	6,90	8,99	6,80	8,99
Redução relativa	23% (p<0,001)		24% (p<0,001)	
Desfechos com base nas meta-análises pré-especificadas				
Proporção de pacientes com piora da incapacidade confirmada (CDW) em 3 meses ³	10,9% ofatumumabe vs. 15,0% teriflunomida			
Redução do risco (meta-análise)	34,3% (p=0,003)			
Proporção de pacientes com piora da incapacidade confirmada (CDW) em 6 meses ³	8,1% ofatumumabe vs. 12,0% teriflunomida			
Redução do risco (meta-análise)	32,4% (p=0,012)			
¹ recidivas confirmadas (acompanhadas de uma alteração clinicamente relevante na EDSS)				
² no soro				
³ o agravamento da incapacidade foi definido como um aumento no EDSS de pelo menos 1,5, 1 ou 0,5 pontos em pacientes com EDSS basal de 0, 1 a 5 ou 5,5 ou superior, respectivamente.				

Figura 1 Tempo até a primeira piora da incapacidade confirmada (CDW) em 3 meses por tratamento (G2301 e G2302 combinados, conjunto de análise completo) e subgrupos



Níveis elevados de cadeia leve de neurofilamentos (NfL) no soro são um marcador específico de lesão neuronal. Nos dois estudos de Fase 3 (G2301 e G2302), Kesimpta® reduziu significativamente as concentrações de NfL no Mês 3 e em todas as visitas pós-baseline em comparação com teriflunomida (consulte a Tabela 2).

Além disso, nos dois estudos, concentrações mais altas de NfL no basal foram correlacionadas com um maior número de lesões em T2 novas ou aumentadas até o final do estudo, ou seja, NfL teve valor prognóstico (p<0,001) para a formação de lesões durante o estudo (consulte a Figura 2). Kesimpta® reduziu o número de lesões durante o estudo, independentemente do nível de NfL no baseline (1).

Figura 2 Número de lesões em T2 novas ou aumentadas por ano (no final do estudo em relação ao baseline), por quartis de NfL na baseline

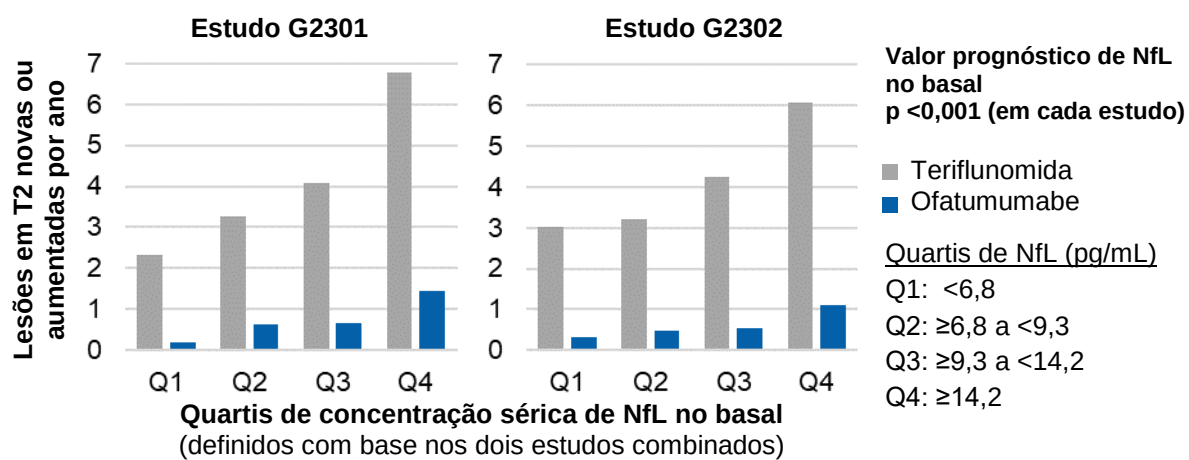


Figura 3 Taxas anualizadas de recidivas (ARR) (G2301 e G2302 combinados, conjunto de análise completo) por subgrupo

	% da população total	Razão da taxa (IC de 95%)	Favorece ofatumumabe - teriflunomida	Redução na taxa (%) / valor p
Total	100,0	0,47 (0,39; 0,58)		52,6 / <0,001
Idade				
≤ 40	58,1	0,41 (0,31; 0,53)		59,3 / <0,001
> 40	41,9	0,62 (0,45; 0,85)		38,5 / 0,003
Sexo				
Feminino	67,6	0,56 (0,44; 0,71)		43,9 / <0,001
Masculino	32,4	0,32 (0,22; 0,47)		68,0 / <0,001
Peso corporal				
< Q1	24,8	0,66 (0,45; 0,96)		34,5 / 0,030
≥ Q1 e < Q2	25,1	0,42 (0,29; 0,63)		57,6 / <0,001
≥ Q2 e < Q3	25,0	0,47 (0,31; 0,71)		53,2 / <0,001
≥ Q3	25,1	0,36 (0,23; 0,55)		64,4 / <0,001
Região				
Europa	51,8	0,50 (0,38; 0,66)		49,9 / <0,001
América do Norte	22,4	0,52 (0,34; 0,79)		48,2 / 0,002
Resto do mundo	25,9	0,39 (0,26; 0,59)		60,7 / <0,001
Tipo de EM				
EMRR	94,3	0,47 (0,38; 0,58)		53,0 / <0,001
EMSP ativa	5,7	0,57 (0,23; 1,38)		43,4 / 0,212
EDSS basal				
≤ 3,5	71,7	0,39 (0,31; 0,51)		60,7 / <0,001
> 3,5	28,3	0,65 (0,46; 0,91)		35,4 / 0,013
Número de recidivas nos 2 anos anteriores				
≤ 2	72,3	0,46 (0,35; 0,59)		54,3 / <0,001
> 2	27,7	0,52 (0,37; 0,71)		48,4 / <0,001
Lesões em T1 realçadas por Gd basal				
0	60,8	0,51 (0,39; 0,66)		49,5 / <0,001
> 0	37,2	0,42 (0,31; 0,58)		57,8 / <0,001
Volume de lesões em T2 basal				
< Q1	24,8	0,54 (0,35; 0,82)		46,5 / 0,005
≥ Q1 e < Q2	24,8	0,34 (0,22; 0,53)		65,6 / <0,001
≥ Q2 e < Q3	24,7	0,52 (0,35; 0,77)		48,2 / 0,001
≥ Q3	24,8	0,47 (0,32; 0,69)		52,5 / <0,001
Medicamento modificador da doença de EM anterior				
Tratados anteriormente	60,2	0,47 (0,37; 0,60)		53,1 / <0,001
Virgens de tratamento	39,8	0,49 (0,34; 0,70)		50,8 / <0,001

0,1 1 10
Razão da taxa (IC de 95%)

Referências bibliográficas

- Summary of Clinical Efficacy. OMB157- 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis. 2019
- Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – B-cell repletion, Distribution, Elimination; updates from final CSRs for Studies G2301 and G2302; Infections, Blood IgM decreased, PRIM. Novartis. 30-Nov-2021.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AG12

Mecanismo de ação (MOA)

As células B desempenham um papel importante na patogênese da EM devido a produção de citocinas pró-inflamatórias, liberação de anticorpos autorreativos e ativação de células T patogênicas. Ofatumumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1) anti-CD20 totalmente humano. Liga-se a um epítipo distinto que abrange as alças extracelulares grandes e pequenas da molécula CD20, dando origem a uma lenta dissociação e alta afinidade de ligação. A molécula CD20 é uma fosfoproteína de transmembrana expressa nos linfócitos B do estágio de linfócitos pré-B a B maduros. A molécula CD20 também é expressa em uma pequena fração de células T ativadas.

A ligação de ofatumumabe a CD20 induz a lise de células B CD20+ principalmente por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e, em menor grau, por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Ofatumumabe demonstrou ainda induzir a lise celular em células com alta e baixa expressão de CD20. A depleção de células T que expressam CD20 também é promovida pelo ofatumumabe.

Farmacodinâmica (PD)

Depleção de células B

Nos estudos de Fase 3 em EMR, ofatumumabe 20 mg a cada 4 semanas, após um regime de dose inicial de 20 mg nos dias 1, 7 e 14, resultou em uma redução rápida e sustentada das células B abaixo do limite inferior de normalidade duas semanas após o início do tratamento, e mantida por até 120 semanas durante o tratamento.

Resultados semelhantes foram observados em um estudo de bioequivalência com o mesmo regime de administração dos estudos de Fase 3. Ante do início da fase de manutenção a partir da semana 4, níveis totais de células B <10 células/ μ L foram atingidos em 94% dos pacientes, subindo para 98% dos pacientes na semana 12.

Repleção de células B

Dados de estudos clínicos em EMR Fase 3 indicam um tempo médio de recuperação de células B para o limite inferior de normalidade ou valor basal de 24,6 semanas após a descontinuação do tratamento. A modelagem e simulação de células PK-B para repleção de células B corroboram com esses dados, prevendo um tempo mediano até a recuperação de células B para o limite inferior de normalidade de 23 semanas após a descontinuação do tratamento.

Imunogenicidade

Como um anticorpo monoclonal totalmente humano, ofatumumabe apresenta um baixo potencial de indução de anticorpos antimedicação (ADA). Nos estudos de Fase 3 em EMR, a incidência global de ADAs foi muito baixa: foram detectados ADAs induzidos pelo tratamento em 2 de 914 pacientes tratados com ofatumumabe e não foram identificados pacientes com ADAs neutralizantes ou potencializadores do tratamento. Não houve impacto de títulos positivos de ADA na farmacocinética, no perfil de segurança ou na cinética das células B em nenhum paciente.

Farmacocinética (PK)

Ofatumumabe apresenta meia-vida longa e baixo volume de distribuição semelhante ao de outros anticorpos monoclonais. Ofatumumabe é eliminado por uma via não-linear mediada pelo alvo, bem como por uma via independente do alvo mediada por endocitose não específica, seguido de catabolismo intracelular. Uma contagem basal mais alta de células B resulta em um componente maior de depuração mediado pelo alvo e meia-vida menor de ofatumumabe no início da terapia. A administração subsequente de ofatumumabe leva a uma depleção potente de células B, resultando em uma diminuição da depuração global.

Absorção

Uma dose subcutânea mensal de 20 mg leva a uma ASC_{tau} média de 483 μ g·h/mL e a uma C_{max} média de 1,43 μ g/mL no estado de equilíbrio.

Após a administração subcutânea, acredita-se que o ofatumumabe seja absorvido predominantemente pelo sistema linfático, de maneira semelhante a outros anticorpos monoclonais terapêuticos.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 5,42 litros após administração subcutânea repetida de Kesimpta® na dose de 20 mg.

Biotransformação/metabolismo

Ofatumumabe é uma proteína cuja via metabólica esperada é a degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos por enzimas proteolíticas ubíquas.

Eliminação

Ofatumumabe é eliminado de duas maneiras: uma via independente do alvo mediada por endocitose não específica seguida de catabolismo intracelular, como ocorre com outras moléculas de IgG, e uma via mediada pelo alvo que está relacionada com a ligação às células B. As células B presentes na linha de base resultam em um maior componente de depuração mediada por alvo de ofatumumabe no início da terapia. A dosagem de ofatumumabe leva à depleção potente das células B, resultando em depuração geral reduzida. A meia-vida no estado de equilíbrio foi estimada em aproximadamente 16 dias após a administração subcutânea repetida de Kesimpta® na dose de 20 mg. A meia-vida no estado de equilíbrio foi estimada em aproximadamente 16 dias após a administração subcutânea repetida de Kesimpta® na dose de 20 mg.

Linearidade/não linearidade

Ofatumumabe apresentou farmacocinética não linear relacionada à diminuição de sua depuração ao longo do tempo.

Populações especiais

Pacientes pediátricos (menos de 18 anos)

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram realizados estudos em pacientes idosos com EM. Ofatumumabe foi estudado em pacientes com EMR com idades entre 18 e 55 anos. Os resultados de farmacocinética populacional sugerem que não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Sexo

O sexo teve um efeito modesto (12%) no volume central de distribuição de ofatumumabe em uma análise populacional de estudos cruzados, com valores mais altos de C_{max} e ASC observados em pacientes do sexo feminino (48% dos pacientes dessa análise eram do sexo masculino e 52% do sexo feminino); esses efeitos não são considerados clinicamente relevantes e nenhum ajuste de dose é recomendado.

Comprometimento renal

Ofatumumabe não é excretado pela urina; portanto, não é esperado que pacientes com comprometimento renal precisem de modificação da dose.

Comprometimento hepático

Como o metabolismo hepático de anticorpos monoclonais como o ofatumumabe é insignificante, o comprometimento hepático não deve afetar sua farmacocinética. Por conseguinte, não é esperado que pacientes com comprometimento hepático precisem de modificação da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Esse medicamento é contraindicado para:

- Paciente com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer componente da fórmula, ver “Composição” e “5. Advertências e precauções”.
- Paciente com infecção por hepatite B ativa, ver “Advertências e Precauções”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à injeção

Os sintomas de reações no local da injeção (locais) observadas em estudos clínicos incluíram eritema, inchaço, coceira e dor.

As reações sistêmicas relacionadas à injeção observadas em estudos clínicos ocorreram predominantemente com a primeira injeção. Os sintomas observados incluem febre, cefaleia, mialgia, calafrios e fadiga, e foram predominantemente (99,7%) não graves e de intensidade leve a moderada. Não houve reações à injeção com risco à vida nos estudos clínicos em EMR. As reações sistêmicas relacionadas à injeção adicionais relatadas no cenário pós-comercialização incluem erupção cutânea, urticária, dispneia, angioedema (por exemplo, inchaço da língua, faringe ou laringe) e casos raros que foram relatados como anafilaxia. A maioria dos casos não foi grave e ocorreu com a primeira injeção. Embora alguns casos fossem graves e resultassem na descontinuação do tratamento com Kesimpta®, também houve casos graves em que os pacientes conseguiram continuar o tratamento com Kesimpta® sem mais incidentes.

Alguns sintomas das reações sistêmicas relacionadas à injeção podem ser clinicamente indistinguíveis das reações de hipersensibilidade aguda tipo 1 (mediadas por IgE). Os pacientes devem ser informados de que as reações sistêmicas relacionadas à injeção geralmente ocorrem dentro de 24 horas e predominantemente após a primeira injeção. As reações sistêmicas relacionadas à injeção podem ser controladas com tratamento sintomático, caso ocorram.

Uma reação de hipersensibilidade pode ocorrer com qualquer injeção, embora normalmente não ocorra com a primeira injeção. Para injeções subsequentes, sintomas mais graves do que os anteriores, ou novos sintomas graves, devem levar em consideração uma possível reação de hipersensibilidade. Os doentes com hipersensibilidade conhecida mediada por IgE ao Kesimpta® não devem ser tratados com Kesimpta® (ver seção 4 Contraindicações).

Foram observados apenas benefícios limitados da pré-medicação com esteroides, anti-histamínicos ou paracetamol nos estudos clínicos em EMR. Os pacientes tratados com ofatumumabe que receberam pré-medicação com metilprednisolona (ou um esteroide equivalente) apresentaram menos sintomas como febre, mialgia, calafrios e náusea. Entretanto, o uso de pré-medicação com esteroides aumentou a ocorrência de rubor, desconforto torácico, hipertensão, taquicardia e dor abdominal, mesmo na ausência do tratamento com ofatumumabe (ou seja, em pacientes que receberam injeções de placebo). Portanto, o uso de pré-medicação não é necessário.

É recomendável que a primeira injeção subcutânea de Kesimpta® seja aplicada sob a orientação de um profissional de saúde.

Infecções

Recomenda-se avaliar o estado imunológico do paciente antes de iniciar a terapia.

Com base no seu modo de ação, ofatumumabe tem o potencial de aumentar o risco de infecções. A administração deve ser adiada em pacientes com infecção ativa até que a infecção seja resolvida.

Nos estudos clínicos em EMR, a proporção de pacientes com infecções foi semelhante nos grupos de tratamento com ofatumumabe e teriflunomida. Nos estudos clínicos pivotais de Fase 3, 51,6% dos pacientes tratados com ofatumumabe apresentaram pelo menos uma infecção em comparação com 52,7% dos pacientes tratados com teriflunomida.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Não foram relatados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) com ofatumumabe nos estudos clínicos em EMR. No entanto, como infecção pelo vírus John Cunningham (JC) resultando em LEMP foi observada em pacientes tratados com ofatumumabe para indicação de Leucemia Linfóide Crônica (LLC) (em doses substancialmente mais altas que o recomendado para EM, mas com duração menor de tratamento). Além disso, a infecção pelo vírus JC causando LEMP também foi observada em pacientes tratados com outros anticorpos anti-CD20 e outras terapias para EM. Portanto, os médicos devem ficar atentos a quaisquer sintomas clínicos ou achados de ressonância magnética (RM) que possam sugerir LEMP. Caso haja suspeita de LEMP, o tratamento com Kesimpta® deve ser suspenso até que LEMP tenha sido excluída. Se o diagnóstico de LEMP for confirmado, o tratamento com Kesimpta® deve ser descontinuado.

Reativação do vírus da hepatite B

Não foram identificados casos de reativação do vírus da hepatite B (HBV) nos estudos clínicos de Kesimpta® em EMR. Entretanto, a reativação da hepatite B ocorreu em pacientes tratados com anticorpos anti-CD20 e, em alguns casos, resultou em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte em pacientes tratados com ofatumumabe intravenoso para indicação de leucemia linfática crônica em doses maiores que as recomendadas para indicação de EM, mas com duração menor de tratamento.

Pacientes com hepatite B ativa não devem ser tratados com Kesimpta®. Testes para HBV devem ser realizados em todos os pacientes antes do início do tratamento com Kesimpta®. No mínimo, os testes devem incluir antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e anticorpo anti-core da hepatite B (HBcAb). Eles podem ser complementados com outros marcadores apropriados de acordo com as diretrizes locais. Os pacientes com sorologia positiva para hepatite B (HBsAg ou HBcAb) devem consultar especialistas em doenças hepáticas antes do início do tratamento e devem ser monitorados e tratados de acordo com os padrões médicos locais para evitar a reativação da hepatite B.

Vacinação

Todas as imunizações devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização pelo menos 4 semanas antes do início de Kesimpta® no caso de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas e, sempre que possível, pelo menos 2 semanas antes do início de Kesimpta® no caso de vacinas inativadas.

Kesimpta® pode interferir na eficácia de vacinas inativadas.

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas após a terapia com Kesimpta® não foi estudada. A vacinação com vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas não é recomendada durante o tratamento e após a descontinuação até a repleção de células B (consulte a seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Vacinação de lactentes nascidos de mães tratadas com Kesimpta® durante a gravidez

Em lactentes de mães tratadas com Kesimpta® durante a gravidez, vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas não devem ser administradas antes que a recuperação da contagem de células B tenha sido confirmada. A depleção de células B nesses lactentes pode aumentar os riscos de vacinas vivas ou vacinas vivas atenuadas.

Vacinas inativadas podem ser administradas conforme indicado antes da recuperação da depleção de células B, porém a avaliação das respostas imunológicas às vacinas, incluindo consulta com um especialista qualificado, deve ser considerada para determinar se uma resposta imunológica protetora foi estabelecida (consulte a seção “Populações especiais”).

Populações especiais

- Gravidez

Resumo de riscos

Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de ofatumumabe em mulheres grávidas. Ofatumumabe pode atravessar a placenta e causar depleção de células B fetais com base nos achados de estudos em animais (consulte “Dados em animais”). Não foi observada teratogenicidade após a administração intravenosa de ofatumumabe a macacas prenhas durante a organogênese em doses equivalentes a pelo menos 160 vezes a dose terapêutica com base na ASC.

Depleção transitória de células B periféricas e linfopenia foram relatadas em lactentes nascidos de mães expostas a outros anticorpos anti-CD20 durante a gravidez. A possível duração da depleção de células B em lactentes expostos ao ofatumumabe no útero e o impacto da depleção de células B na segurança e eficácia de vacinas são desconhecidos (consulte as seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Estudos epidemiológicos dos EUA, Canadá, principais países da UE e países da América do Sul mostraram que o risco de defeitos congênitos na população com EM é semelhante ao da população em geral. No caso de abortos espontâneos e natimortos, o risco histórico na população com EM dos EUA parece ser semelhante ao da população geral dos EUA.

Kesimpta® enquadra-se na categoria C de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**

Para ajudar a determinar os efeitos do ofatumumabe em mulheres grávidas, incentiva-se que os profissionais de saúde a notifiquem à empresa através do Serviço de Informações ao Cliente todos os casos de gravidez e complicações que ocorram durante o tratamento ou dentro de 6 meses após a última dose de Kesimpta®, a fim de permitir a monitorização destas pacientes através do Programa de Monitoramento Intensivo de Resultados da Gravidez.

Dados em animais

Os estudos de desenvolvimento embriofetal (EFD) e desenvolvimento pré/pós-natal aprimorado (ePPND) em macacos mostraram que a exposição ao ofatumumabe administrado por via intravenosa durante a gestação não causou toxicidade materna, teratogenicidade nem efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal e pré/pós-natal. O NOAEL para esses parâmetros leva a margens de segurança com base na ASC de pelo menos 160 vezes em comparação com a exposição humana na dose terapêutica de 20 mg por mês.

Nesses estudos, ofatumumabe foi detectado no sangue de fetos e filhotes, confirmando a transferência placentária e a exposição fetal ao ofatumumabe que persiste no período pós-natal (meia-vida longa do anticorpo monoclonal). A exposição ao ofatumumabe durante a gestação levou à depleção esperada de células B CD20+ em animais maternos e

seus fetos e filhotes, juntamente com peso reduzido do baço (sem correlato histológico) nos fetos e resposta imune humoral reduzida à hemocianina de lapa californiana (KLH) em filhotes com altas doses. Todas essas alterações foram reversíveis durante o período pós-natal de 6 meses. Nos filhotes, a mortalidade pós-natal precoce foi observada em uma dose 160 vezes maior do que a dose terapêutica (com base na ASC) e provavelmente foi decorrente de possíveis infecções secundárias à imunomodulação. O NOAEL relacionado à atividade farmacológica do ofatumumabe em filhotes do estudo ePPND leva a uma margem de segurança com base na ASC de pelo 22 vezes quando a exposição materna no NOAEL é comparada à exposição humana na dose terapêutica de 20 mg por mês.

- Lactação

Resumo de riscos

O uso de ofatumumabe em mulheres durante a lactação não foi estudado. Não se sabe se o ofatumumabe é transferido para o leite humano; entretanto, a IgG humana está presente no leite humano. Não há dados sobre os efeitos de Kesimpta® no lactente ou na produção de leite. Dados publicados sugerem que os anticorpos no leite materno não entram na circulação neonatal e infantil em quantidades substanciais. Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica de Kesimpta® da mãe e os possíveis efeitos adversos no lactente causados por Kesimpta®.

- Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contracepção eficaz (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) enquanto receberem Kesimpta® e por 6 meses após o último tratamento com Kesimpta®.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito do ofatumumabe na fertilidade humana.

Dados não clínicos não indicaram riscos potenciais para seres humanos com base nos parâmetros de fertilidade masculina e feminina avaliados em macacos. A exposição relacionada ao NOEL é pelo menos 260 vezes maior do que a exposição humana na dose terapêutica de 20 mg por mês em termos de ASC.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ofatumumabe não compartilha uma via de depuração comum com medicamentos químicos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 ou por outras enzimas metabolizadoras de medicamentos. Ademais, não há evidências de que os anticorpos monoclonais (mAbs) anti-CD20 estejam envolvidos na regulação da expressão de enzimas metabolizadoras de medicamentos. Interações entre Kesimpta® e outros medicamentos não foram investigadas em estudos formais.

Vacinação

A segurança e a capacidade de gerar uma resposta primária ou anamnésica (de memória) à imunização com vacinas vivas, vacinas vivas atenuadas ou vacinas inativadas durante o tratamento com ofatumumabe não foram investigadas. A resposta à vacinação pode ser prejudicada quando há depleção de células B. Recomenda-se que os pacientes completem as imunizações antes do início da terapia com Kesimpta® (consulte a seção 5 Advertências e precauções).

Outras terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

O risco de efeitos aditivos do sistema imunológico deve ser considerado ao administrar terapias imunossupressoras concomitantemente com Kesimpta®.

Quando for feita a troca de medicamentos com efeitos imunológicos prolongados, como ocrelizumabe, cladribina, fingolimode, natalizumabe, teriflunomida, mitoxantrona ou dimetil fumarato, a duração e o modo de ação desses medicamentos devem ser levados em consideração devido aos possíveis efeitos imunossupressores aditivos ao iniciar Kesimpta®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kesimpta® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) em sua embalagem original para proteger da luz até o momento do uso. Não congelar.

Se necessário, Kesimpta® pode ser mantido fora da geladeira, uma única vez, por um período de até 7 dias a temperatura ambiente, não acima de 30°C. Se não utilizado dentro dos 7 dias, o produto pode ser retornado e mantido sob refrigeração por, no máximo, 7 dias antes da sua utilização.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução injetável de uso único é estéril, sem conservantes, límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo levemente acastanhado

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Incompatibilidades

Este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Regime de dosagem

A dose recomendada é de 20 mg de Kesimpta® administrado por injeção subcutânea com:

- administração inicial nas semanas 1, 2 e 3, seguido de
- administração mensal subsequente, a partir da semana 5.

Doses omitidas

Se uma injeção de Kesimpta® for omitida, ela deve ser administrada o quanto antes, sem esperar até a próxima dose programada. Doses subsequentes devem ser administradas nos intervalos recomendados.

Populações especiais

Comprometimento renal

Não foram realizados estudos específicos de ofatumumabe em pacientes com comprometimento renal.

Pacientes com comprometimento renal leve foram incluídos em estudos clínicos. Não há experiência em pacientes com comprometimento renal moderado e grave. No entanto, como ofatumumabe não é excretado pela urina, não é esperado que pacientes com comprometimento renal precisem de modificação da dose (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

Comprometimento hepático

Não foram realizados estudos de ofatumumabe em pacientes com comprometimento hepático.

Como o metabolismo hepático de anticorpos monoclonais como o ofatumumabe é insignificante, o comprometimento hepático não deve afetar sua farmacocinética. Por conseguinte, não é esperado que pacientes com comprometimento hepático precisem de modificação da dose (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

Pacientes pediátricos (menos de 18 anos)

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com EM abaixo de 18 anos de idade ainda não foram estudadas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram realizados estudos em pacientes idosos com EM. Ofatumumabe foi estudado em pacientes com EMR com idades entre 18 e 55 anos. Os resultados de farmacocinética populacional sugerem que não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (consulte a seção 3. Características Farmacológicas).

- Método de administração

Kesimpta® destina-se à autoadministração do paciente por injeção subcutânea.

Os locais habituais para injeções subcutâneas são o abdômen, a coxa e a parte superior externa do braço.

É recomendável que a primeira injeção de Kesimpta® seja aplicada sob a orientação de um profissional de saúde (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Instruções detalhadas de administração são fornecidas na seção “Instruções de uso”.

- Instruções de uso

Instruções de uso e manuseio

Instruções de uso da caneta preenchida de Kesimpta®

Certificar-se de ler, compreender e seguir essas “Instruções de Uso” antes da injeção de Kesimpta®. O paciente deve conversar com seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida antes de usar Kesimpta® pela primeira vez.

Lembre-se:

- A caneta de Kesimpta® **não deve ser usada** se o lacre na embalagem externa ou o lacre da caneta estiver rompido. Manter a caneta de Kesimpta® na embalagem externa lacrada até que o paciente esteja pronto para usá-la.
- **Não agitar** a caneta de Kesimpta®.
- Se a caneta de Kesimpta® cair, **não utilizar** se a caneta parecer danificada ou se a caneta cair com a tampa removida.
- **Não use** se a caneta tiver caído em uma superfície rígida ou se tiver caído após a remoção da tampa da agulha.

Jogar fora (descartar) a caneta de Kesimpta® usada imediatamente após o uso. **Não reutilizar a caneta de Kesimpta®**. Consultar “Como devo descartar a caneta de Kesimpta® usada?” no final dessas “Instruções de Uso”.

Como devo armazenar Kesimpta®?

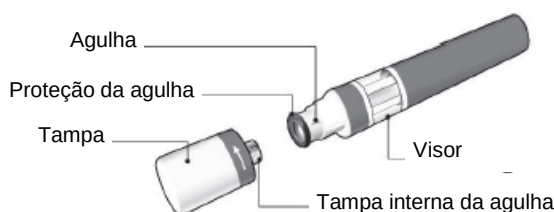
- Armazenar a caixa da caneta de Kesimpta® no refrigerador, de 2°C a 8°C.
- Manter a caneta de Kesimpta® na embalagem original até o momento do uso para proteger da luz.
- **Não congelar** a caneta de Kesimpta®.

Se necessário, a caneta de Kesimpta® pode ser mantida fora da geladeira, uma única vez, por um período de até 7 dias a temperatura ambiente, não acima de 30°C. Se não utilizado dentro dos 7 dias, o produto pode ser retornado e mantido sob refrigeração por, no máximo, 7 dias antes da sua utilização.

Manter Kesimpta® e todos os medicamentos fora do alcance de crianças.

Peças da caneta de Kesimpta® Sensoready® (consultar a Figura A):

Figura A



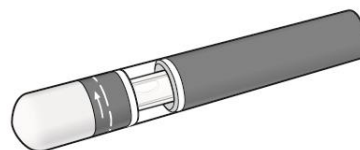
A caneta de Kesimpta® é mostrada com a tampa removida. **Não** remover a tampa até o momento de injetar.

O que é necessário para a injeção:

Incluída na caixa:

Uma caneta de Kesimpta® nova (**consultar a Figura B**).

Figura B



Não incluído na caixa (**consultar a Figura C**):

- 1 lenço embebido em álcool
- 1 bola de algodão ou gaze
- Recipiente para descarte de materiais perfurocortantes

Figura C



Consulte “**Como devo descartar a caneta de Kesimpta® usada?**” no final dessas “Instruções de Uso”

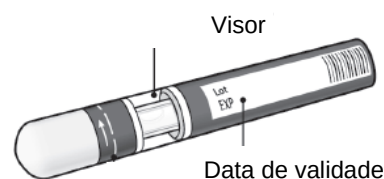
Antes da injeção:

Retirar a caneta de Kesimpta® do refrigerador **15 a 30 minutos antes da injeção** para permitir que ela atinja a temperatura ambiente.

Passo 1. Verificações importantes de segurança antes da injeção (**consulte a Figura D**):

- Olhar pelo visor. O líquido deve ser límpido a ligeiramente turvo. **Não usar** se o líquido contiver partículas visíveis ou estiver turvo. Poderá ser visualizada uma pequena bolha de ar, o que é normal.
- Verificar a **data de validade (VAL)** na caneta de Kesimpta®. **Não usar** a caneta se o prazo de validade estiver vencido.

Figura D

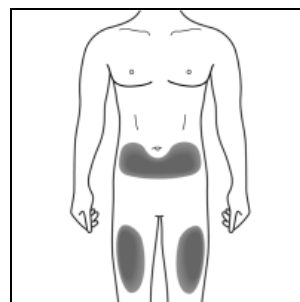


O paciente deve entrar em contato com seu farmacêutico ou profissional de saúde se a caneta for reprovada nessas verificações.

Passo 2. Escolha do local da injeção:

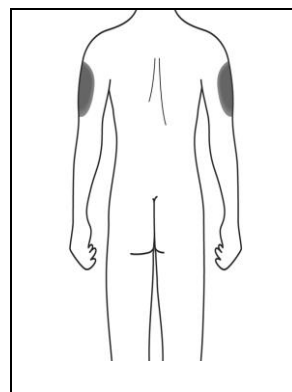
- O local recomendado é a parte da frente das coxas. Pode ser usado também a área inferior do abdômen, mas **não** a área de 5 cm (2 polegadas) ao redor do umbigo (**consultar a Figura E**).
- Escolher um local diferente cada vez que Kesimpta® for injetado.
- Não injetar em áreas onde a pele estiver sensível, machucada, vermelha, escamosa ou dura. Evitar áreas com cicatrizes ou estrias.

Figura E



Se um **cuidador** ou **profissional de saúde** estiver aplicando a injeção, ele também poderá injetar na parte superior externa do braço (**consultar a Figura F**).

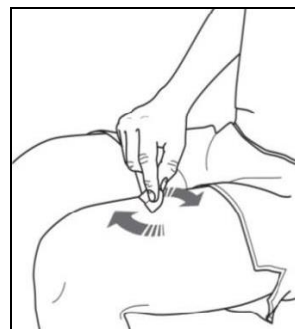
Figura F
(Apenas cuidador e profissional de saúde)



Passo 3. Limpar o local da injeção:

- Lavar as mãos com água e sabão.
- Utilizando movimentos circulares, limpar o local da injeção com o lenço embebido em álcool. Deixar secar antes de injetar (**consultar a Figura G**).
- Não tocar na área limpa novamente antes da injeção.

Figura G



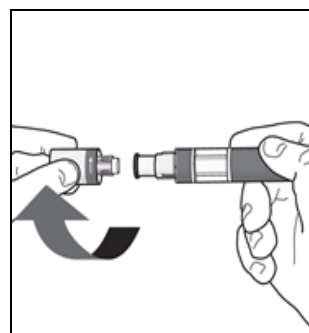
A injeção:

Passo 4. Remover a tampa:

- Remover a tampa apenas quando estiver pronto para usar a caneta.
- Girar a tampa na direção da seta (**consulte a Figura H**).
- Jogar fora a tampa. **Não tentar recolocar a tampa.**
- Usar a caneta no máximo 5 minutos após remover a tampa.

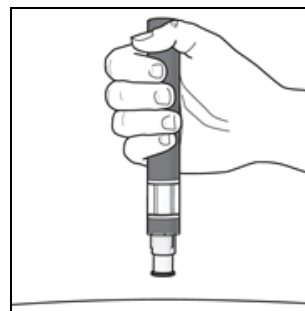
Algumas gotas de medicamento saindo da agulha poderão ser visualizadas. Isso é normal.

Figura H



Passo 5. Segurar a caneta de Kesimpta®:

- Segurar a caneta a 90 graus em relação ao local de injeção limpo (**consultar a Figura I**).

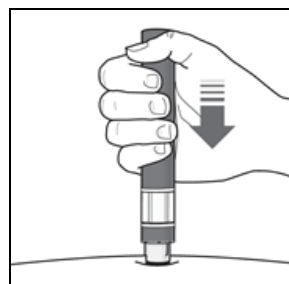

Figura I

Importante: Durante a injeção, serão ouvidos 2 cliques altos:

- O 1º clique indica que a injeção foi iniciada.
- O 2º clique indicará que a injeção está quase concluída.

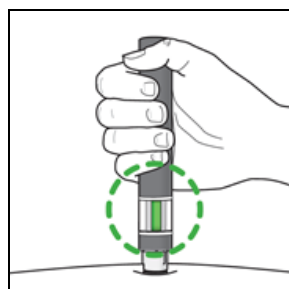
A caneta de Kesimpta® deve ser mantida firmemente pressionada contra a pele até que o **indicador verde** preencha o visor e pare de se mover.

Passo 6. Iniciar a injeção:

- Pressionar a caneta firmemente contra a pele para iniciar a injeção (**consultar a Figura J**).
- O 1º clique indica que a injeção foi iniciada.
- **Manter a caneta** firmemente pressionada contra a pele.
- O **indicador verde** mostra o progresso da injeção

Figura J

Passo 7. Concluir a injeção:

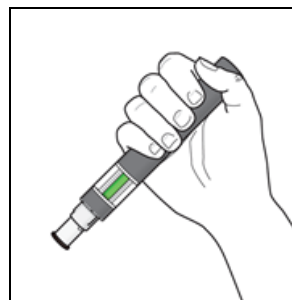
- Ouvir o 2º clique. Ele indica que a injeção está **quase** concluída.
- Verificar se o **indicador verde** preencheu o visor e parou de se mover (**consulte a Figura K**).
- A caneta agora pode ser removida (**consulte a Figura L**).

Figura K


Após a injeção:

- Se o indicador verde não preencher o visor, significa que o medicamento não foi administrado. O paciente deve entrar em contato com seu profissional de saúde se o indicador verde não estiver visível.
- Pode haver uma pequena quantidade de sangue no local da injeção. Pressionar uma bola de algodão ou gaze sobre o local da injeção e segurá-la por 10 segundos. Não esfregar o local da injeção. Cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

Figura L



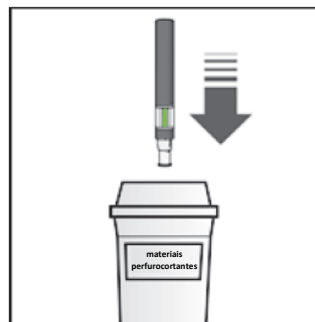
Como devo descartar as canetas de Kesimpta® usadas?

Passo 8. Descarte da caneta de Kesimpta®:

- Descartar a caneta usada em um recipiente para descarte de materiais perfurocortantes (ou seja, recipiente fechado resistente a perfuração ou semelhante) (**consultar a Figura M**).
- Nunca tentar reutilizar a caneta.

Mantenha o recipiente para materiais perfurocortantes fora do alcance de crianças.

Figura M



Precauções especiais de descarte

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Aproximadamente 1500 pacientes com EMR receberam ofatumumabe em estudos clínicos. Nos dois estudos pivotais de Fase 3, 1882 pacientes com EMR foram randomizados, dos quais 946 foram tratados com ofatumumabe por uma duração mediana de 85 semanas; 33% dos pacientes que receberam ofatumumabe foram tratados por mais de 96 semanas (consulte a seção 2 Resultados de Eficácia).

A proporção de pacientes com eventos adversos (EAs) (83,6% *versus* 84,2%) e EAs que levaram à descontinuação do medicamento (5,7% *versus* 5,2%) foi semelhante nos grupos de ofatumumabe e teriflunomida.

Resumo tabulado de reações adversas medicamentosas de estudos clínicos

As reações adversas medicamentosas que foram relatadas nos estudos clínicos pivotais estão listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA (Tabela 3). Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas medicamentosas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro. Em cada grupo de frequência, as reações adversas medicamentosas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 3 Porcentagem de pacientes com reações adversas medicamentosas no ASCLEPIOS I e II¹⁾

Reações adversas medicamentosas	Ofatumumabe 20 mg N=946 %	Teriflunomida 14 mg N=936 %	Categoria de frequência
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior ²⁾	39,4	37,8	Muito comum
Distúrbios urinários e renais			
Infecção no trato urinário	10	8	Muito comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Reações no local da injeção (locais)	10,9	5,6 ³⁾	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	13	12	Muito comum
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético			
Dor nas costas	8	6	Muito comum
Lesão, intoxicação e complicações de procedimentos			
Reações relacionadas à injeção (sistêmicas)	20,6	15,3 ³⁾	Muito comum
Investigações			
Imunoglobulina M no sangue diminuída	5,9	2,2	Comum
¹⁾ Dados agrupados das épocas de tratamento do G2301 e do G2302 (conjunto de segurança) ²⁾ O agrupamento de termos preferenciais (TPs) foi considerado para determinação da frequência de RAM e inclui o seguinte: nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, gripe, sinusite, faringite, rinite, infecção viral do trato respiratório superior, amigdalite, sinusite aguda, faringoamigdalite, laringite, faringite estreptocócica, rinite viral, sinusite bacteriana, amigdalite bacteriana, faringite viral, amigdalite, sinusite crônica, herpes nasal, traqueíte. ³⁾ O grupo de teriflunomida recebeu injeções de placebo correspondente			

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com Kesimpta® por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas a medicamentos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema imunológico	Reação de hipersensibilidade
--	------------------------------

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas
Infecções do trato respiratório superior

Uma proporção maior de pacientes tratados com ofatumumabe apresentou infecções do trato respiratório superior em comparação com pacientes tratados com teriflunomida. Nos estudos clínicos em EMR, 39,4% dos pacientes tratados com ofatumumabe apresentaram infecções do trato respiratório superior em comparação com 37,8% dos pacientes tratados com teriflunomida. As infecções foram predominantemente leves a moderadas e consistiram principalmente em nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e influenza.

Reações relacionadas à injeção e reações no local da injeção

Nos pacientes tratados com ofatumumabe nos estudos clínicos de Fase 3 em EMR, reações relacionadas à injeção (sistêmicas) e reações no local da injeção (locais) foram relatadas em 20,6% e 10,9% dos pacientes tratados com ofatumumabe, respectivamente.

A incidência de reações relacionadas à injeção foi maior com a primeira injeção (14,4%), diminuindo significativamente com as injeções subsequentes (4,4% com a segunda, <3% a partir da terceira injeção). As reações relacionadas à injeção foram principalmente (99,8%) de intensidade leve a moderada. Apenas dois (0,2%) pacientes com EM tratados com

ofatumumabe relataram reações relacionadas à injeção graves. Não houve reações relacionadas à injeção com risco à vida. Os sintomas relatados com maior frequência ($\geq 2\%$) incluíram febre, cefaleia, mialgia, calafrios e fadiga.

Reações locais no local da administração foram muito comuns. Todas as reações no local da injeção foram de intensidade leve a moderada e de natureza não grave. Os sintomas relatados com maior frequência ($\geq 2\%$) incluíram eritema, dor, coceira e inchaço (consulte a seção 5. Advertências e precauções).

Anormalidades laboratoriais

Imunoglobulinas

No decorrer dos estudos clínicos de Fase 3 em EMR, a diminuição no valor médio da imunoglobulina M (IgM) foi observada e não foi associada ao risco de infecções, incluindo infecções graves. Em 14,3% dos pacientes nos estudos clínicos de Fase 3 em EMR, o tratamento com Kesimpta® resultou em uma diminuição na IgM que chegou a um valor abaixo de 0,34 g/L.

Não houve redução nos valores médios da imunoglobulina G (IgG).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose nos estudos clínicos em EMR.

Doses de até 700 mg foram administradas por via intravenosa em estudos clínicos com pacientes com EM sem toxicidade limitante da dose. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático apropriado, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1176

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/10/2023.



CDS 09.08.2023
2023-PSB/GLC-1370-s
VPS6

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/09/2021	3688349211	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	1696690/20-2	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/05/2021	- NA	VP1	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
							- NA	VPS1	
18/02/2022	0599130229	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/02/2022	0599130229	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/02/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP2	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
							- Advertências e precauções - Posologia e modo de usar (editorial) - Reações adversas - Dizeres legais	VPS2	
25/03/2022	1382229224	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/03/2022	1382229224	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/03/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções	VPS3	
06/09/2023	0950871231	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2023	0950871231	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2023	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
							- Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS4	

03/10/2023	1052828230	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/01/2023	0023465/23-6	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído – Moderada	18/09/2023	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP5	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
				0023472/23-9	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada		- Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar	VPS5	
25/10/2023	NA	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2023	NA	10456 PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/10/2023	- NA	VP5	20 MG/0,4 ML SOL INJ CT 1 CAN PREENC PLAS TRANS X 0,4 ML
							- Posologia e modo de usar	VPS6	