

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg офатумумаб (ofatumumab) в 0,4 ml разтвор (50 mg/ml).

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 20 mg офатумумаб (ofatumumab) в 0,4 ml разтвор (50 mg/ml).

Офатумумаб е изцяло човешко моноклонално антитяло, произведено в клетъчна линия от мишки (NS0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (писалка Sensoready)

Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до леко кафеникаво-жълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kesimpta е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС) с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекар с опит в терапията на неврологични заболявания.

Дозировка

Препоръчителната доза е 20 mg офатумумаб, приложена чрез подкожна инжекция, като:

- първоначално се прилага на седмици 0, 1 и 2, след което
- се прилага веднъж месечно, като се започне от седмица 4.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя трябва да бъде приложена възможно най-скоро, без да се чака следващата планирана доза. Следващите дози трябва да се прилагат през препоръчителните интервали.

Специални популации

Възрастни над 55 години

Не са провеждани проучвания при пациенти с МС на възраст над 55 години. Въз основа на наличните ограничени данни, не се счита за необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 55 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане не се очаква да е необходима промяна на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациентите с чернодробно увреждане не се очаква да е необходима промяна на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kesimpta при деца на възраст 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за самостоятелно приложение от пациента чрез подкожна инжекция.

Обичайните места за подкожни инжекции са корема, бедрото и горната външна част на ръката.

Първото инжектиране трябва да се извърши под ръководството на медицински специалист (вж. точка 4.4).

Подробни указания за приложение са предоставени в листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежък имунодефицит (вж. точка 4.4).

Тежка активна инфекция, докато не отшуми (вж. точка 4.4).

Известно активно злокачествено заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инжекцията

Пациентите следва да бъдат информирани, че могат да възникнат системни реакции, свързани с инжекцията (СРСИ), обикновено в рамките на 24 часа и предимно след първата инжекция (вж. точка 4.8). Симптомите, които се наблюдават най-често в клиничните проучвания при ПМС, включват повишена температура, главоболие, мигалгия, втрисане, умора, гадене и повръщане, и

са предимно (99,8%) леки до умерено тежки. Не се съобщава за животозастрашаващи СРСИ в клиничните проучвания при ПМС (вж. точка 4.8).

Допълнителни СРСИ, съобщени в постмаркетинговите условия, включват обрив, уртикария, диспнея и ангиоедем (напр. подуване на езика, фарингеален или ларингеален оток), и редки случаи, които са съобщени като анафилаксия. Въпреки че има някои случаи, които са сериозни и са довели до прекъсване на лечението с офатумумаб, има също и сериозни случаи, при които пациентите са могли да продължат лечението с офатумумаб без други инциденти.

Някои симптоми на СРСИ могат да бъдат клинично неразличими от остри реакции на свръхчувствителност тип I (IgE-медиирани). Реакция на свръхчувствителност може да възникне при всяка инжекция, въпреки че обикновено не възниква при първата инжекция. При последващи инжекции, проявата на по-тежки симптоми от предходните или нови тежки симптоми, трябва да насочат към обмисляне на потенциална реакция на свръхчувствителност. Пациенти с известна IgE-медирана свръхчувствителност към офатумумаб не трябва да се лекуват с офатумумаб (вж. точка 4.3).

В проучванията при ПМС се наблюдава само ограничена полза от премедикация със стероиди. При възникване на реакции, свързани с инжекцията, те могат да бъдат овладени чрез симптоматично лечение. Поради това не е необходима премедикация.

Симптоми на реакции на мястото на инжектиране (локални), наблюдавани в клинични проучвания, включват еритем, оток, сърбеж и болка (вж. точка 4.8).

Първото инжектиране трябва да се извърши под ръководството на подходящо обучен медицински специалист (вж. точка 4.2).

Инфекции

Препоръчва се оценка на имунния статус на пациента преди започване на лечение.

Предвид начина си на действие и наличния клиничен опит, офатумумаб има потенциал да повиши риска от инфекции (вж. точка 4.8).

При пациенти с активна инфекция приложението трябва да бъде отложено до нейното отшумяване.

Офатумумаб не трябва да се прилага при пациенти с тежък имунодефицит (напр. значителна неутропения или лимфопения).

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия

Тъй като при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, други терапии за МС и офатумумаб, в значително по-високи дози при онкологични показания, са наблюдавани случаи на инфекция с вируса на John Cunningham (JC), водещи до прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ), затова лекарите трябва да са бдителни за наличие на анамнеза за ПМЛ и за всякакви клинични симптоми или ЯМР находки, които могат да сочат за наличие на ПМЛ. При съмнение за ПМЛ, лечението с офатумумаб трябва да се прекъсне до изключване на ПМЛ.

Реактивиране на вируса на хепатит В

Реактивиране на хепатит В е настъпило при пациенти, лекувани с анти-CD20 антитела, което в някои случаи е довело до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Пациенти с активно заболяване от хепатит В не трябва да бъдат лекувани с офатумумаб. При всички пациенти трябва да се провежда скрининг за HBV преди започване на лечение. Като минимум, скринингът трябва да включва изследване за хепатит В повърхностен антиген (hepatitis B surface antigen, HBsAg) и хепатит В ядрено антитяло (hepatitis B core antibody, HBcAb). Тези изследвания могат да бъдат допълнени с други подходящи маркери, съгласно

местните препоръки. Пациентите с положителна серология за хепатит В (HBsAg или HBcAb) трябва да се консултират с хепатолог преди започване на лечението, като проследяването и лечението им следва да се извършва съгласно местните медицински стандарти, за да се предотврати реактивирането на хепатит В.

Лечение на пациенти с тежък имунодефицит

Пациенти с тежък имунодефицит не трябва да бъдат лекувани до отшумяване на състоянието им (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва употребата на други имуносупресанти заедно с офатумумаб, освен кортикостероиди за симптоматично лечение на пристъпите.

Ваксинации

Всички имунизации трябва да се извършват съгласно препоръките за имунизация най-малко 4 седмици преди започване на лечение с офатумумаб в случай на прилагане на живи или живи атенюирани ваксини и, по възможност, поне 2 седмици преди започване на лечение с офатумумаб в случай на инактивирани ваксини.

Офатумумаб може да повлияе на ефективността на инактивирани ваксини.

Безопасността на провеждането на имунизация с живи или живи атенюирани ваксини след лечение с офатумумаб не е проучена. Ваксинацията с живи или живи атенюирани ваксини не се препоръчва по време на лечение и след прекратяването му до възстановяване на броя на В-клетките (вж. точка 4.5). Медианата на времето до възстановяване на броя на В-клетките до долната граница на нормата (lower limit of normal, LLN, дефинирана като 40 клетки/ μ l) или стойността на изходното ниво е 24,6 седмици след прекратяване на лечението въз основа на данните от проучванията фаза III (вж. точка 5.1).

Ваксинация на кърмачета, родени от майки, лекувани с офатумумаб по време на бременността

При кърмачета на майки, лекувани с офатумумаб по време на бременността, не трябва да се прилагат живи или живи атенюирани ваксини преди да е потвърдено възстановяването на броя на В-клетките. Изчерпването на В-клетките при тези кърмачета може да повиши риска, свързан с приложението на живи или живи атенюирани ваксини.

Инактивирани ваксини могат да се прилагат според показанията преди възстановяване на изчерпвания брой В-клетки, но все пак трябва да се обмисли извършването на оценка на имунния отговор към ваксината, включително консултация с квалифициран специалист, за да се определи, дали е постигнат защитен имунен отговор (вж. точка 4.6).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията, тъй като не се очакват взаимодействия с участието на ензимите от системата на цитохром P450, други метаболизиращи ензими или транспортери.

Ваксинации

Не е проучвана безопасността или способността за предизвикване на първичен или анамнестичен (вторичен) отговор към имунизация с живи, живи атенюирани или инактивирани

ваксини по време на лечение с офатумумаб. Възможно е отговорът към ваксини да бъде нарушен при изчерпване на В-клетките. Препоръчва се пациентите да завършат имунизациите си преди започване на лечение с офатумумаб (вж. точка 4.4).

Други имуносупресивни или имуномодулиращи терапии

Трябва да се има предвид рискът от адитивни ефекти върху имунната система при едновременно приложение на имуносупресивни терапии заедно с офатумумаб.

При започване на лечение с офатумумаб след други имуносупресивни терапии с продължително действие върху имунната система или при започване на други имуносупресивни терапии с продължително действие върху имунната система след офатумумаб, продължителността и начинът на действие на тези лекарствени продукти следва да се имат предвид поради възможните адитивни имуносупресивни ефекти (вж. точка 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни средства (при които честотата на забременяване е под 1%), докато са на лечение с Kesimpta и в продължение на 6 месеца след последната доза Kesimpta.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на офатумумаб при бременни жени. Според данните от проучвания при животни, офатумумаб може да премине през плацентата и да предизвика изчерпване на В-клетките на фетуса (вж. точка 5.3). Тератогенност не е наблюдавана при бременни маймуни след интравенозно приложение на офатумумаб по време на органогенезата.

Има съобщения за преходно изчерпване на В-клетките в периферията и лимфоцитопения при кърмачета, родени от майки, получавали други анти-CD20 антитела по време на бременността. Потенциалната продължителност на изчерпването на В-клетките при кърмачета, които са с експозиция на офатумумаб *in utero*, както и влиянието на изчерпването на В-клетките върху безопасността и ефективността на ваксините не са известни (вж. точка 4.4 и 5.1).

Лечение с офатумумаб следва да се избягва по време на бременност, освен ако възможната полза за майката надвишава потенциалния риск за фетуса.

За да се спомогне определянето на ефектите на офатумумаб при бременни жени, медицинските специалисти се насърчават да съобщават за всички случаи на бременност и усложнения, възникнали по време на лечението или в рамките на 6 месеца след последната доза офатумумаб, на местния представител на притежателя на разрешението за употреба, което ще позволи проследяване на тези пациентки чрез програмата за Интензивно наблюдение на изхода от бременността (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme, PRIM). Освен това, всички нежелани събития по време на бременността трябва да бъдат съобщавани чрез националния регулаторен орган на адрес:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

Кърмене

Употребата на офатумумаб при жени през периода на кърмене не е проучвана. Не е известно дали офатумумаб се екскретира в кърмата. При хора, екскреция на IgG антитела в кърмата има през първите няколко дни след раждането и скоро след това намалява до ниски нива на концентрация. Затова риск за кърмачето не може да се изключи през този кратък период. След това офатумумаб може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо. Ако обаче пациентката е лекувана с офатумумаб до последните няколко месеца от бременността, кърменето може да започне веднага след раждането.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на офатумумаб върху фертилитета при хора.

Неклиничните данни не показват потенциални рискове при хората според показателите за мъжки и женски фертилитет, изследвани при маймуни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kesimpta не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-важните и често съобщавани нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища (39,4%), системни реакции, свързани с инжекцията (20,6%), реакции на мястото на инжектиране (10,9%) и инфекции на пикочните пътища (11,9%) (вж. точка 4.4 и раздел „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу за повече подробности).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани във връзка с лечението с офатумумаб в основните клинични проучвания при ПМС и от постмаркетинговия опит, са изброени в Таблица 1 по системно-органични класове според класификацията на MedDRA. В рамките на всеки системно-органичен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са първи. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, съответната категория по честота на всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища ¹ Инфекции на пикочните пътища ²
Чести	Лабиален херпес
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Реакции на мястото на инжектиране (локални)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Много чести	Реакции, свързани с инжекцията (системни)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане ⁴
Изследвания	
Чести	Понижен имуноглобулин М в кръвта
¹ Групирането по предпочитан термин (ПТ) е с оглед определяне честотата на НЛР и включва следните: назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, грип, синусит, фарингит, ринит, вирусна инфекция на горните дихателни пътища, тонзилит, остър синусит, фаринготонзилит, ларингит, стрептококов фарингит, вирусен ринит, бактериален синусит, бактериален тонзилит, вирусен фарингит, вирусен тонзилит, хроничен синусит, назален херпес, трахеит. ² Групирането по предпочитан термин (ПТ) е с оглед определяне честотата на НЛР и включва следните: инфекция на пикочните пътища, цистит, инфекция на пикочните пътища с <i>Escherichia</i> , асимптоматична бактериурия, бактериурия. ³ Съобщени по време на постмаркетинговия опит (вж. точка 4.4). ⁴ Гадене и повръщане са съобщени във връзка със системни реакции, свързани с инжекцията (вж. по-долу и точка 4.4)	

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

В клиничните проучвания фаза III при ПМС, общата честота на инфекциите и сериозните инфекции при пациенти, лекувани с офатумумаб, е подобна на тази при пациентите, лекувани с терифлуномид (съответно 51,6% спрямо 52,7% и 2,5% спрямо 1,8%). Двама пациенти (0,2%) са прекратили и 11 пациенти (1,2%) временно са спрели изпитваното лечение поради сериозна инфекция.

Инфекции на горните дихателни пътища

В тези проучвания 39,4% от пациентите, лекувани с офатумумаб, са имали инфекции на горните дихателни пътища, в сравнение с 37,8% от пациентите, лекувани с терифлуномид. Инфекциите са предимно леки до умерено тежки и повечето са назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и грип.

Реакции, свързани с инжекцията

В клиничните проучвания фаза III при ПМС, реакции, свързани с инжекцията (системни), са съобщавани при 20,6% от пациентите, лекувани с офатумумаб.

Честотата на реакциите, свързани с инжекцията, е най-висока при първото приложение (14,4%), като намалява значително при следващите инжекции (4,4% при втората, <3% от третата нататък). Реакциите, свързани с инжекцията, са предимно (99,8%) леки до умерено тежки. Двама (0,2%) пациенти с МС, лекувани с офатумумаб, са съобщили за сериозни реакции, свързани с инжекцията, но не животозастрашаващи. Най-често съобщаваните симптоми (≥2%) включват повишена температура, главоболие, миалгия, втрисане и умора. Допълнително съобщаваните симптоми включват гадене (1,7%) и повръщане (0,6%).

Реакции на мястото на инжектиране

В клиничните проучвания фаза III при ПМС, реакции на мястото на инжектиране (локални) са съобщавани при 10,9% от пациентите, лекувани с офатумумаб.

Локалните реакции на мястото на приложение са много чести. Всички реакции на мястото на инжектиране са леки до умерено тежки и несериозни. Най-често съобщаваните симптоми ($\geq 2\%$) са еритем, болка, сърбеж и подуване.

Лабораторни отклонения

Имуноглобулини

В хода на клиничните проучвания фаза III при ПМС е наблюдавано понижение на средните стойности на имуноглобулин М (IgM) (30,9% понижение след 48 седмици и 38,8% понижение след 96 седмици), но не се наблюдава връзка с риск от инфекции, включително сериозни инфекции.

При 14,3% от пациентите, лечението с офатумумаб води до понижение на IgM, което достига стойност под 0,34 g/l.

Офатумумаб се свързва с преходно понижение с 4,3% на средните нива на имуноглобулин G (IgG) след 48 седмици лечение, но с 2,2% повишение след 96 седмици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания при пациенти с МС са прилагани дози до 700 mg, без токсичност, ограничаваща дозата. В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на пациента за признаци или симптоми на нежелани реакции и при необходимост назначаване на съответно симптоматично лечение.

Офатумумаб е използван в миналото при показание хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), в дози до 2 000 mg, прилагани интравенозно чрез инфузия. Офатумумаб, прилаган като подкожна инжекция, не е оценяван и не е разрешен за употреба при тези показания и не трябва да се използва за лечение на онкологични заболявания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, моноклонални антитела, АТС код: L04AG12

Механизъм на действие

Офатумумаб е изцяло човешко анти-CD20 моноклонално имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло с теоретично средно молекулно тегло 145kDa. Молекулата CD20 е трансмембранен фосфопротеин, който се експресира на повърхността на В-лимфоцитите в стадията от пре-В клетка до зрели В-лимфоцити. CD20 молекулата се експресира също върху малка фракция от

активирани Т-клетки. Подкожният начин на приложение на офатумумаб и последващото освобождаване/абсорбция от тъканите позволява постепенно взаимодействие с В-клетките.

Свързването на офатумумаб към CD20 индуцира лизиране на CD20+ В-клетки предимно чрез комплемент-зависима цитотоксичност (complement-dependent cytotoxicity, CDC) и, в по-малка степен, чрез антитяло-зависима, клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Установено е също, че офатумумаб индуцира лизиране на клетките както с висока, така и с ниска експресия на CD20. Офатумумаб предизвиква също изчерпване на експресиращи CD20 Т-клетки.

Фармакодинамични ефекти

Изчерпване на В-клетки

В клиничните проучвания при ПМС използването на 20 mg офатумумаб на всеки 4 седмици, след първоначално приложение на 20 mg на ден 1, 7 и 14, води до бързо и трайно намаление на В-клетките до под LLN (дефинирана като 40 клетки/ μ l) едва две седмици след началото на лечението. Преди началото на поддържащата фаза, започваща от седмица 4, 94% от пациентите постигат общи нива на В-клетките от <10 клетки/ μ l, като процентът на пациентите достигащи този резултат се увеличава до 98% на седмица 12, и се поддържа чак до седмица 120 (т.е. докато получават изпитваното лечение).

Възстановяване броя на В-клетките

Данните от клинични проучвания фаза III при ПМС показват, че медианата на времето до възстановяване на В-клетките до LLN или изходната стойност е 24,6 седмици след преустановяване на лечението. Резултатите от ФК моделиране и симулиране на възстановяването на В-клетките подкрепят тези данни, като предвидената медиана на времето до възстановяване на В-клетките до LLN е 23 седмици след преустановяване на лечението.

Имуногенност

В проучвания фаза III при ПМС като цяло честотата на развитие на антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADAs) в следствие на лечението е 0,2% (2 от 914) при лекувани с офатумумаб пациенти, като не е установен нито един пациент с ADA, които да усилват или неутрализират ефекта на лечението. Влиянието на наличието на положителни титри на ADA върху ФК, профила на безопасност или кинетиката на В-клетките не може бъде оценено предвид ниската честота на развитие на ADA, свързана с офатумумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на офатумумаб са оценявани в две рандомизирани, двойно-заслепени, активно-контролирани основни проучвания фаза III с идентичен дизайн (Проучване 1 [ASCLEPIOS I] и Проучване 2 [ASCLEPIOS II]) при пациенти с пристъпни форми на МС (ПМС) на възраст 18 до 55 години, степен на инвалидност при скрининга по Разширената скала за оценка на статуса за инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5,5 и които са имали поне един документиран пристъп през предходната година или два пристъпа през предходните две години, или положителен резултат от усилена с гадолиний (Gd) лезия при изследване с ЯМР през предходната година. Включени са както новодиагностицирани пациенти, така и пациенти, преминаващи от друго лечение.

В двете проучвания съответно 927 и 955 пациенти с ПМС са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават офатумумаб 20 mg като подкожни инжекции на всеки 4 седмици от седмица 4 след първоначална схема на прилагане на три дози по 20 mg седмично през първите 14 дни (на ден 1, 7 и 14) или терифлуномид 14 mg капсули перорално веднъж дневно. Пациентите са получавали също съответстващо плацебо, което е представлявало другото рамо на лечение, с което се осигурява заслепяване (дизайн с двойно маскиране).

Продължителността на лечението за всеки пациент е вариала според това, кога са изпълнени критериите за завършване на проучването. В двете проучвания общо медианата на

продължителност на лечението е 85 седмици, 33,0% от пациентите в групата на офатумумаб спрямо 23,2% от пациентите в групата на терифлуномид са лекувани повече от 96 седмици.

Демографските характеристики и характеристиките на изходното ниво са добре балансирани във всички рамена за лечение и в двете проучвания (вж. Таблица 2). Средната възраст е 38 години, средната давност на заболяването е 8,2 години от възникването на първите симптоми, а средният скор по EDSS е 2,9; 40% от пациентите не са приемали предходно лечение с болест модифицираща терапия (disease-modifying therapy, DMT), а 40% са показали усилени с гадолиний (Gd) T1 лезии при изследване с ЯМР на изходното ниво.

Първичната крайна точка за ефикасност в двете проучвания е годишната честота на потвърдени пристъпи (annualised rate of confirmed relapses, ARR) според резултатите от EDSS. Ключовите вторични крайни точки за ефикасност включват време до влошаване на инвалидността според EDSS (с потвърждаване на 3-ия и 6-ия месец), което се определя като увеличение на резултата по EDSS с $\geq 1,5$, ≥ 1 или $\geq 0,5$ съответно при пациенти с резултати по EDSS от 0, 1 до 5 или $\geq 5,5$ на изходното ниво. Другите ключови вторични крайни точки включват брой на усилените с гадолиний T1 лезии при изследване с ЯМР, годишна честота на поява на нови или уголемени T2 лезии и концентрацията на леката верига на неврофиламентите (neurofilament light chain, NfL) в серума. Свързаните с инвалидността ключови вторични крайни точки са оценявани при мета-анализ на комбинираните данни от ASCLEPIOS Проучване 1 и Проучване 2, според предвиденото в протоколите на проучванията.

Таблица 2 Демографски характеристики и характеристики на изходното ниво

Характеристики	Проучване 1 (ASCLEPIOS I)		Проучване 2 (ASCLEPIOS II)	
	Офатумумаб (N=465)	Терифлуномид (N=462)	Офатумумаб (N=481)	Терифлуномид (N=474)
Възраст (средна $\pm$ стандартно отклонение; години)	39 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9
Пол (жени; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Давност на МС от поставяне на диагнозата (средна/медиана; години)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Предходно лечение с DMT (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Брой пристъпи през последните 12 месеца	1,2	1,3	1,3	1,3
Скор по EDSS (среден/медиана)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Среден общ обем на T2 лезии (cm ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Пациенти с Gd+ T1 лезии (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Брой Gd+ T1 лезии (средна стойност)	1,7	1,2	1,6	1,5

Резултатите за ефикасност от двете проучвания са обобщение в Таблица 3, Фигура 1 и Фигура 2.

В двете проучвания фаза III, офатумумаб показва значително намаляване на годишната честота на пристъпите със съответно 50,5% и 58,4% спрямо терифлуномид

Предварително определеният мета-анализ на комбинирани данни показва, че офатумумаб значително намалява риска за потвърдена прогресия на инвалидността (ППИ) на 3-ия месец с 34,3%, и на 6-ия месец – с 32,4%, спрямо терифлуномид (вж. Фигура 1).

Офатумумаб значително намалява броя на усилените с Gd T1 лезии с 95,9% и честотата на поява на нови или уголемени T2 лезии с 83,5% спрямо терифлуномид (тези стойности представляват средното намаление общо за проучванията).

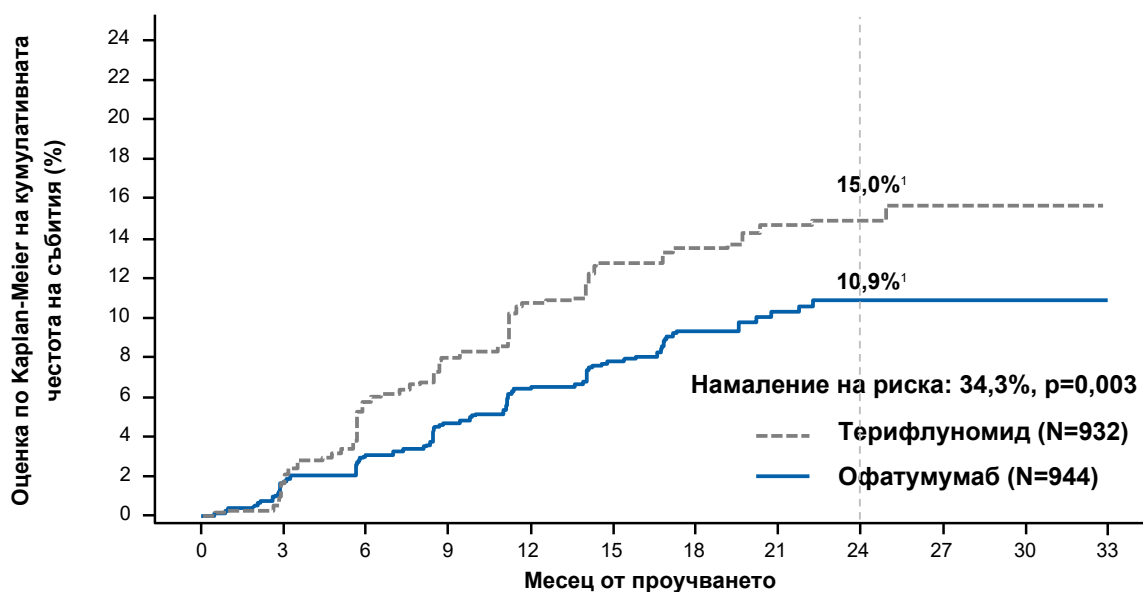
Офатумумаб значително намалява концентрациите на NfL при първата оценка на 3-ия месец спрямо терифлуномид (вж. Таблица 3 и Фигура 2).

Сходни ефекти на офатумумаб в сравнение с терифлуномид са наблюдавани по отношение на ключовите резултати за ефикасност и в двете проучвания фаза III в експлораторните подгрупи, дефинирани по пол, възраст, телесно тегло, предшестваща терапия на МС с нестероидни противовъзпалителни средства и степен на инвалидност и активност на заболяването на изходното ниво.

Таблица 3 Преглед на ключовите резултати от проучванията фаза III при ПМС

Крайни точки	Проучване 1 (ASCLEPIOS I)		Проучване 2 (ASCLEPIOS II)	
	Офатумумаб 20 mg (n=465)	Терифлуномид 14 mg (n=462)	Офатумумаб 20 mg (n=481)	Терифлуномид 14 mg (n=474)
Крайни точки в отделните проучвания				
Годишна честота на пристъпите (Annualised relapse rate, ARR) (първична крайна точка) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Намаление на честотата	50,5% (p<0,001)		58,4% (p<0,001)	
Среден брой усилени с Gd, T1 лезии при изследване с ЯМР	0,0115	0,4555	0,0317	0,5172
Относително намаление	97,5% (p<0,001)		93,9% (p<0,001)	
Брой нови или увеличени T2 лезии на година	0,72	4,00	0,64	4,16
Относително намаление	81,9% (p<0,001)		84,6% (p<0,001)	
NfL на 3-ия месец (pg/ml)	8,80	9,41	8,92	10,02
Относително намаление	7% (p=0,011)		11% (p<0,001)	
Крайни точки според предварително определения мета-анализ				
Процент от пациентите с потвърдена прогресия на инвалидността на 3-ия месец ²	10,9% офатумумаб спрямо 15,0% терифлуномид			
Намаление на риска	34,3% (p=0,003)			
Процент от пациентите с потвърдена прогресия на инвалидността на 6-ия месец ²	8,1% офатумумаб спрямо 12,0% терифлуномид			
Намаление на риска	32,4% (p=0,012)			
¹ Потвърдени пристъпи (придружени с клинично значима промяна в резултата по EDSS).				
² Оценки по Kaplan-Meier на 24 месеца. ППИ на 3-ия и 6-месец са оценявани според проспективно планиран анализ на комбинираните данни от двете проучвания фаза III и е определена като клинично значимо увеличение по EDSS, което се поддържа съответно поне 3 или 6 месеца. Клинично значимо увеличение по EDSS се определя като увеличение с най-малко 1,5 точки, ако на изходното ниво скорът по EDSS е бил 0, увеличение с поне 1,0 точка, ако на изходното ниво скорът по EDSS е бил 1,0–5,0 точки, и увеличение с поне 0,5 точки, ако на изходното ниво скорът по EDSS е бил 5,5 или повече.				

Фигура 1 Време до първа ППИ на 3-ия месец според лечението (ASCLEPIOS Проучване 1 и Проучване 2 комбинирани, пълен набор за анализ)

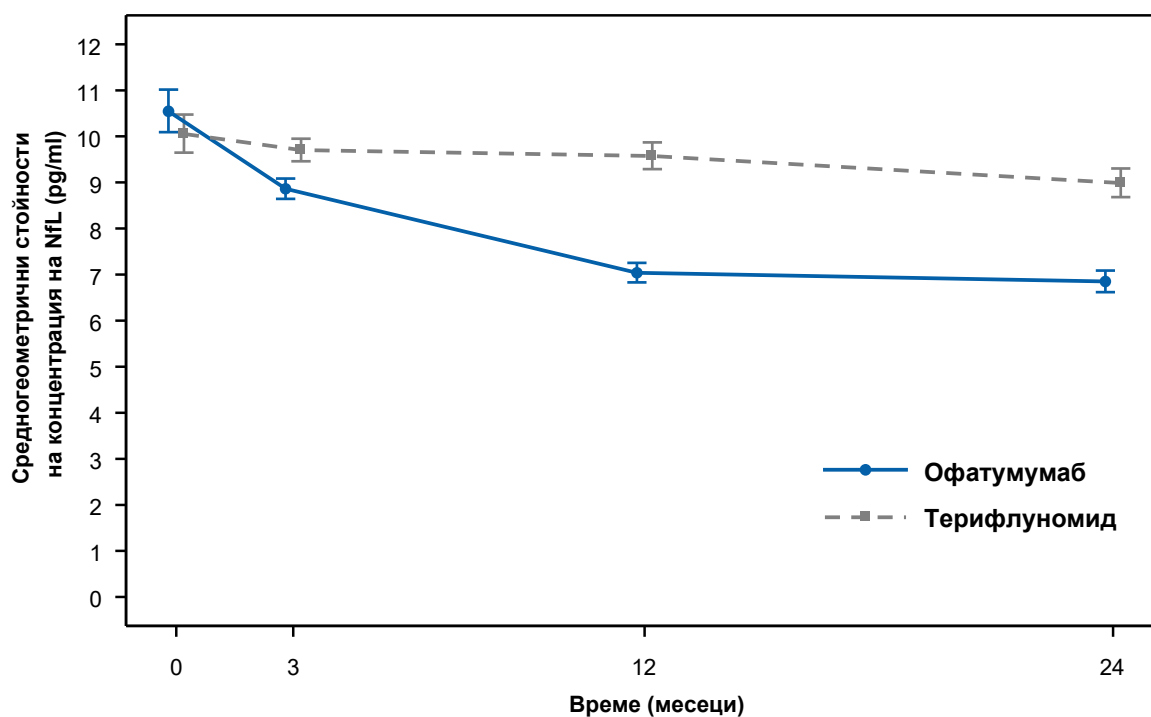


Брой пациенти в риск

Офатумумаб	944	908	878	844	810	784	533	319	176	49	1	0
Терифлуномид	932	901	841	804	756	718	477	297	146	41	1	0

¹ Числата върху кривите представляват оценки по Kaplan-Meier на риска от събитие на 24-ия месец (означен с вертикалната пунктирна линия).

Фигура 2 Концентрации на NfL в серума според лечението (ASCLEPIOS Проучване 1 и Проучване 2 комбинирани, пълен набор за анализ)



Линейните графики представляват коригираните с 95% CI средногеометрични стойности във всяка времева точка, които са от модела на повтарящи се измервания. Средногеометричните стойности на изходното ниво са получени като експонента на средноаритметичната стойност на естествения логаритъм на необработените стойности на концентрациите на NfL в серума.

В проучванията фаза III, процентът пациенти с нежелани събития (НС) (83,6% спрямо 84,2%) и НС, които са довели до прекратяване на лечението (5,7% спрямо 5,2%), са сходни в групите на офатумумаб и терифлуномид.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kesimpta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение офатумумаб има удължен профил на освобождаване/абсорбция (T_{max} 4,3 дни) и се абсорбира основно чрез лимфната система.

Подкожното приложение на доза 20 mg месечно води до средна AUC_{tau} 483 $\mu g \cdot h/ml$ и средна C_{max} 1,43 $\mu g/ml$ в стационарно състояние.

Разпределение

Изчисленият обем на разпределение в стационарно състояние е 5,42 литра след многократно подкожно приложение на офатумумаб в доза 20 mg.

Биотрансформация

Офатумумаб е протеин, при който очакваният път на метаболизъм е разграждане до малки пептиди и аминокиселини чрез универсални протеолитични ензими.

Елиминиране

Офатумумаб се елиминира по два пътя: таргет-медиран път, който се осъществява посредством свързването с В-клетките, и таргет-независим път, медиран от неспецифична ендоцитоза, последвана от вътреклетъчен катаболизъм, подобно на други IgG молекули. Наличните на изходното ниво В-клетки водят до по-голямо участие на таргет-медирания клирънс на офатумумаб в началото на лечението. Приложението на офатумумаб води до значително изчерпване на В-клетките, в резултат на което намалява общият клирънс.

Полуживотът в стационарно състояние е изчислен на приблизително 16 дни след многократно подкожно приложение на офатумумаб в доза 20 mg.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на офатумумаб е нелинейна поради намаляващия му клирънс във времето.

Специални популации

Възрастни над 55 години

Не са провеждани специални фармакокинетични проучвания на офатумумаб при пациенти на възраст над 55 години поради ограничения клиничен опит (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на офатумумаб при педиатрични пациенти на възраст под 18 години.

Пол

При популационен анализ на кръстосано проучване е установено, че влиянието на пола (12%) върху обема на разпределение в централния компартимент на офатумумаб е слабо, като по-високи стойности на $C_{\max}$ и AUC са наблюдавани при пациенти от женски пол (48% от пациентите в този анализ са от мъжки пол, а 52% - от женски пол); тези ефекти не се считат за клинично значими и не се препоръчва коригиране на дозата.

Телесно тегло

Въз основа на резултатите от популационен анализ на кръстосано проучване, телесното тегло е идентифицирано като ковариата на експозицията ($C_{\max}$ и AUC) на офатумумаб при участници с ПМС. Оказва се, че телесното тегло не се отразява върху мерките за безопасност и ефикасност, оценени в клиничните проучвания; затова, не е необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на офатумумаб при пациенти с бъбречно увреждане.

Пациенти с лека степен на бъбречно увреждане са включвани в клиничните проучвания. Няма опит при пациенти с умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като офатумумаб не се елиминира чрез урината, не се очаква да бъде необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания на офатумумаб при пациенти с чернодробно увреждане.

Тъй като чернодробният метаболизъм на моноклоналните антитела като офатумумаб е незначителен, не се очаква чернодробното увреждане да повлияе неговата фармакокинетика. Поради това не се очаква при пациенти с чернодробно увреждане да бъде необходимо коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително при крайните точки на фармакологичните проучвания за безопасност.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, нито за мутагенност на офатумумаб. Тъй като офатумумаб е антитяло, не се очаква пряко взаимодействие на офатумумаб с ДНК.

Проучванията на ембриофеталното развитие (embryo foetal development, EFD) и разширените проучвания на пре- и постнаталното развитие (enhanced pre/post natal development, ePPND) при маймуни показват, че експозицията на офатумумаб, прилаган интравенозно по време на гестационния период, не водят до токсичност при майката, тератогенност и нежелани ефекти върху ембриофеталното и пре- и постнаталното развитие.

В тези проучвания офатумумаб е откриван в кръвта на фетусите и малките животни, което потвърждава, че той преминава през плацентата и феталната експозиция на офатумумаб се запазва и след раждането (дълъг полуживот на моноклоналните антитела). Експозицията на офатумумаб през гестационния период води до очакваното изчерпване на CD20+ B-клетки при животните-майки и при техните фетуси и малките животни, както и до намалено тегло на слезката (без да е свързано с хистологията) при фетусите, и намален хуморален имунен отговор към хемоцианин (keyhole limpet haemocyanin, KLH) при малките животни след прилагане на високи дози. Всички тези промени са обратими през 6-месечния следродилен период. При малките животни е наблюдавана ранна следродилна смъртност при дози, надвишаващи терапевтичните дози 160 пъти (на база на AUC), която изглежда, че се дължи на възможно инфектиране, като вторично следствие на имуномодулирането. Нивото, при което не са наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL), отнесено към фармакологичната активност на офатумумаб при малките животни, в проучването ePPND, определя граница на безопасност въз

основа на AUC, която е поне 22 пъти по-висока спрямо тази при майките, когато експозицията при майките е в рамките на NOAEL, която е сравнима с експозицията при хора при терапевтичната доза 20 mg месечно.

В специално проучване на фертилитета при маймуни не е наблюдавано влияние върху крайните точки за оценка на фертилитета на мъжките и женските животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин
Натриев ацетат трихидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80 (Е 433)
Динатриев едетат дихидрат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Ако е необходимо, Kesimpta може да се съхранява извън хладилник за еднократен период до 7 дни на стайна температура (не повече от 30°C). Ако не се използва през този период, Kesimpta може да се върне в хладилник за най-много 7 дни.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.
Ако е необходимо, Kesimpta може да се съхранява извън хладилник за еднократен период до 7 дни на стайна температура (не повече от 30°C). Ако не се използва през този период, Kesimpta може да се върне в хладилник за най-много 7 дни.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Kesimpta се предлага в стъклена спринцовка за еднократна употреба, снабдена с игла от неръждаема стомана, глава на буталото и твърд предпазител на иглата. Спринцовката е окомплектована с бутало и предпазно устройство за иглата.

Kesimpta се предлага в отделни опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена спринцовка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Kesimpta 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Kesimpta се предлага в стъклена спринцовка за еднократна употреба, снабдена с игла от неръждаема стомана, глава на буталото и твърд предпазител на иглата. Спринцовката е поместена в автоинжектор.

Kesimpta се предлага в отделни опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка, и в групови опаковки, съдържащи 3 (3 опаковки по 1) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа с предварително напълнената спринцовка

Предварително напълнената спринцовка трябва да бъде извадена от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране, за да достигне до стайна температура. Предварително напълнената спринцовка трябва да бъде съхранявана в оригиналната картонена опаковка, докато стане готова за употреба, а капачката на иглата не трябва да се отстранява до момента на инжектиране. Преди употреба трябва да се направи визуална проверка на разтвора през прозорчето за наблюдение. Предварително напълнената спринцовка не трябва да се използва, ако течността съдържа видими частици или е мътна.

Подробни указания за приложение има в листовката.

Указания за работа с предварително напълнената писалка

Предварително напълнената писалка трябва да бъде извадена от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране, за да достигне до стайна температура. Предварително напълнената писалка трябва да се съхранявана в оригиналната картонена опаковка, докато стане готова за употреба, а капачката не трябва да се отстранява до момента на инжектиране. Преди употреба трябва да се направи визуална проверка на разтвора през прозорчето за наблюдение. Предварително напълнената писалка не трябва да се използва, ако течността съдържа видими частици или е мътна.

Подробни указания за приложение има в листовката.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1532/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26 март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03 февруари 2025 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.