

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA
BONSPRI®
II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ofatumumab

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN
FORMA FARMACÉUTICA

Solución

FORMULACIÓN

La jeringa prellenada contiene:

Ofatumumab* 20 mg

Vehículo cbp 0.4 mL

*Anticuerpo monoclonal humano IgG1_k de origen ADN recombinante expresado en una línea celular murina (NS0).

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BONSPRI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple, que incluyen el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad remitente recurrente y la enfermedad secundaria progresiva activa.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO, CÓDIGO ATC

Grupo Farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AG12

MECANISMO DE ACCIÓN

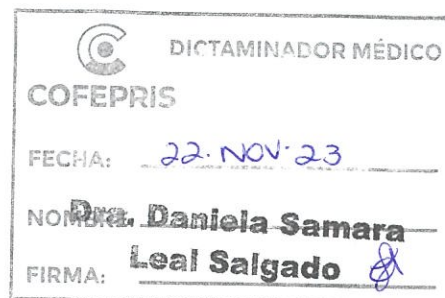
Los linfocitos B desempeñan una función importante en la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM) debido a la producción de citocinas pro-inflamatorias, en la liberación de anticuerpos autorreactivos y a la activación de linfocitos T patógenos. Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano dirigido contra el antígeno CD20. Se une a un epítipo bien definido que comprende los bucles extracelulares pequeños y grandes de la molécula CD20, con lenta disociación y gran afinidad de unión. El antígeno CD20 es una fosfoproteína transmembrana que se expresa en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta el estadio de linfocito B maduro. El antígeno CD20 también se expresa en una pequeña proporción de linfocitos T activados.

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

FARMACOCINÉTICA
Absorción

Una dosis subcutánea mensual de 20 mg da lugar a una ABC_(TAU) media de 483 µg·h/mL y a una C_{máx} media de 1.43 µg/mL en el estado de equilibrio.

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



Distribución

Se estimó que el volumen de distribución en el estado de equilibrio fue de 5.42 L después de la administración subcutánea repetida de **BONSPRI®** a una dosis de 20 mg.

Biotransformación y metabolismo

Ofatumumab es una proteína en la que la vía metabólica esperada es la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos por enzimas proteolíticas ampliamente presentes.

Eliminación

Ofatumumab se elimina por dos vías: una vía independiente de la diana, mediada por endocitosis no específica seguida del catabolismo intracelular como ocurre con otras moléculas IgG y una vía mediada por la diana asociada con la unión a los linfocitos B. Los linfocitos B presentes al inicio resultan en un mayor componente de la eliminación de Ofatumumab mediada por la diana al comienzo de la terapia. La administración de Ofatumumab conduce a una potente reducción de los linfocitos B, lo que resulta en una eliminación general reducida. Se estimó que la vida media en el estado estacionario era de aproximadamente 16 días después de la administración subcutánea repetida de **BONSPRI®** a una dosis de 20 mg.

Linealidad/no linealidad

Ofatumumab tiene una farmacocinética no lineal puesto que su depuración es decreciente con el tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (de 65 años o más)

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

Género

El género tuvo un efecto pequeño (12%) sobre el volumen de distribución central de Ofatumumab en un estudio poblacional cruzado. Los valores más altos de C_{max} y ABC se observaron en pacientes mujeres (en este análisis, el 48% de los pacientes fueron varones y el 52% mujeres); estos efectos no se consideraron clínicamente relevantes y no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

Ofatumumab no se excreta por la orina; por lo tanto, no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.



Insuficiencia hepática

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

FARMACODINAMIA

Reducción de linfocitos B

En los estudios Fase III para EMR, la administración de 20 mg de Ofatumumab cada 4 semanas, posterior a la dosificación inicial de 20 mg en los días 1, 7 y 14, produjo una reducción rápida y sostenida del número de linfocitos B por debajo del límite inferior normal a partir de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento, y se mantuvo durante 120 semanas durante el tratamiento.

 DICTAMINADOR MÉDICO COFEPRIS	
FECHA:	22 NOV 23
Dr. Daniela Samara Leal Salgado	
FIRMA:	

Se observaron resultados similares en un estudio de bioequivalencia con el mismo régimen de dosificación en los estudios Fase III. Antes del inicio de la fase de mantenimiento en la semana 4, se alcanzaron niveles totales de linfocitos B <10 linfocitos/ μ L en el 94% de los pacientes, porcentaje que aumentó al 98% en la semana 12.

Recuperación del número de linfocitos B

Los datos de los estudios Fase III para EMR indican una mediana del tiempo de recuperación de los linfocitos B al valor del límite inferior normal (LIN) o al valor inicial de 24.6 semanas después de la suspensión del tratamiento. El modelo de la relación farmacocinética-linfocitos B y la simulación de la recuperación de los linfocitos B corroboran estos datos, prediciendo una mediana del tiempo de recuperación de los linfocitos B al LIN de 23 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Inmunogenicidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de **BONSPRI®** se evaluaron en dos estudios pivotaes Fase III, aleatorizados, con doble ciego, comparativos con tratamiento activo, de diseño idéntico [G2301 (ASCLEPIOS I) y G2302 (ASCLEPIOS II)] en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR, con discapacidad inicial de 0 a 5.5 puntos en la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés), que habían presentado por lo menos una recaída documentada durante el último año o dos recaídas durante los dos últimos años o una exploración por imagen de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) positiva realizada con Gadolinio (Gd) durante el último año. Se incluyeron tanto pacientes diagnosticados recientemente, como pacientes que cambiaron su tratamiento.

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

La duración del tratamiento en cada paciente fue variable, ya que dependió del momento en que se cumplieron los criterios de finalización del estudio. En ambos estudios, la mediana de duración del tratamiento fue de 85 semanas; el 33.0% de los pacientes del grupo del Ofatumumab frente al 23.2% de los pacientes del grupo de la Teriflunomida fueron tratados más de 96 semanas.

Las características demográficas e iniciales en los distintos grupos de tratamiento en ambos estudios estaban bien equilibradas (ver Tabla 1). La media de edad fue de 38 años, la media de duración de la enfermedad fue de 8.2 años desde la aparición de los primeros síntomas y la media de la puntuación EDSS fue de 2.9; el 40% de los pacientes no habían recibido anteriormente un tratamiento modificador de la enfermedad (DMT por sus siglas en inglés) y el 40% de los pacientes presentaron lesiones en T1 realizadas con Gadolinio (Gd) en la exploración por MRI inicial.

 DICTAMINADOR MEDICO	
COFEPRIS	
FECHA:	<u>22-Nov-23</u>
NOMBRE:	Dra. Daniela Samara
FIRMA:	Leal Salgado 

En ambos estudios, el criterio de valoración principal de la eficacia fue la tasa anualizada de recaídas confirmadas (ARR por sus siglas en inglés), según la puntuación EDSS. Los criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento de la discapacidad evaluada con la puntuación EDSS (confirmada durante 3 meses y 6 meses), definido como un aumento en la puntuación EDSS ≥ 1.5 , ≥ 1 o ≥ 0.5 en pacientes con valores iniciales de 0, 1-5 o ≥ 5.5 , respectivamente. Otros criterios de valoración secundarios claves fueron el tiempo transcurrido hasta la mejoría de la discapacidad evaluada con la puntuación EDSS (confirmada durante 6 meses), el número de lesiones en T1 realizadas con Gd por exploración por MRI, la tasa anualizada del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas, la concentración sérica de la cadena ligera de los neurofilamentos (NfL por sus siglas en inglés) y la tasa de pérdida del volumen cerebral (BVL por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios claves relacionados con la discapacidad se evaluaron en un meta-análisis de los datos combinados de los estudios G2301 y G2302, tal como se especifica en sus protocolos.

Tabla 1. Características demográficas iniciales

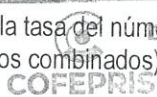
Características	Estudio G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudio G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N = 465)	Teriflunomida (N = 462)	Ofatumumab (N = 481)	Teriflunomida (N = 474)
Media de edad (años)	38.9	37.8	38.0	38.2
Rango de edad (años)	19 - 55	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Mujeres (%)	68.4	68.6	66.3	67.3
Media / mediana de la duración de la EM desde los primeros síntomas (años)	8.36 / 6.41	8.18 / 6.69	8.20 / 5.70	8.19 / 6.30
Media / mediana de la duración de la EM desde el diagnóstico (años)	5.77 / 3.94	5.64 / 3.49	5.59 / 3.15	5.48 / 3.10
Tratados previamente con DMT (%)	58.9	60.6	59.5	61.8
Número de recaídas en los últimos 12 meses	1.2	1.3	1.3	1.3
Media / mediana de la puntuación EDSS	2.97 / 3.00	2.94 / 3.00	2.90 / 3.00	2.86 / 2.50
Media del volumen total de lesiones en T2 (cm ³)	13.2	13.1	14.3	12.0
Pacientes sin lesiones en T1 realizadas con Gd (%)	62.6	63.4	56.1	61.4
Número de lesiones en T1 realizadas con Gd (media)	1.7	1.2	1.6	1.5

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

En los dos estudios Fase III (G2301 y G2302), **BONSPRI®** produjo una reducción significativa del 50.5% y del 58.4% de la tasa anualizada de recaídas, respectivamente (ambas reducciones con $p < 0.001$), en comparación con la Teriflunomida.

El meta-análisis pre-especificado de los datos combinados demostró que **BONSPRI®** redujo significativamente el riesgo de empeoramiento confirmado de la discapacidad (CDW por sus siglas en inglés) durante 3 meses (reducción del riesgo = 34.3%; $p = 0.003$) y del CDW durante 6 meses (reducción del riesgo = 32.4%; $p = 0.012$) en comparación con la Teriflunomida (ver Figura 1).

BONSPRI® redujo significativamente el número de lesiones en T1 realizadas con Gd y la tasa del número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas en un 95.9% y un 83.5%, respectivamente (ambos estudios combinados).

	
FECHA:	22. NOV. 23
NOMBRE:	Dra. Daniela Samara
FIRMA:	Leal Salgado
	4 de 18

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

Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios Fase III para EMR

Criterios de valoración	Estudio G2301 (ASCLEPIOS I)		Estudio G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (n = 465)	Teriflunomida 14 mg (n = 462)	Ofatumumab 20 mg (n = 481)	Teriflunomida 14 mg (n = 474)
Criterios de valoración en cada estudio				
Tasa anualizada de recaídas (criterio de valoración principal) ¹	0.11	0.22	0.10	0.25
Reducción en la tasa	50.5% (p < 0.001)		58.4% (p < 0.001)	
Media del número de lesiones en T1 realizadas con Gd por exploración por MRI	0.0115	0.4555	0.0317	0.5172
Reducción relativa	97.5% (p < 0.001)		93.9% (p < 0.001)	
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas por año.	0.72	4.00	0.64	4.16
Reducción relativa	81.9% (p < 0.001)		84.6% (p < 0.001)	
Criterios de valoración basados en los meta-análisis pre-especificados				
Proporción de pacientes con empeoramiento confirmado de la discapacidad (CDW) durante 3 meses ²	10.9% con Ofatumumab frente a 15.0% con Teriflunomida			
Reducción del riesgo (meta-análisis)	34.3% (p = 0.003)			
Proporción de pacientes con empeoramiento confirmado de la discapacidad (CDW) durante 6 meses ²	8.1% con Ofatumumab frente a 12.0% con Teriflunomida			
Reducción del riesgo (meta-análisis)	32.4% (p = 0.012)			

¹ Recaídas confirmadas (acompañadas de un cambio clínicamente relevante en la puntuación EDSS).

² El empeoramiento de la discapacidad se definió como un aumento de la EDSS de al menos 1.5, 1 o 0.5 puntos en los pacientes con una EDSS inicial de 0, 1 a 5 o ≥ 5.5 , respectivamente.

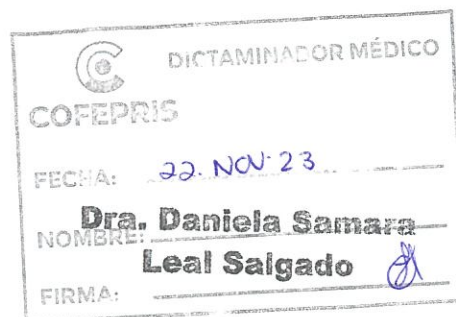
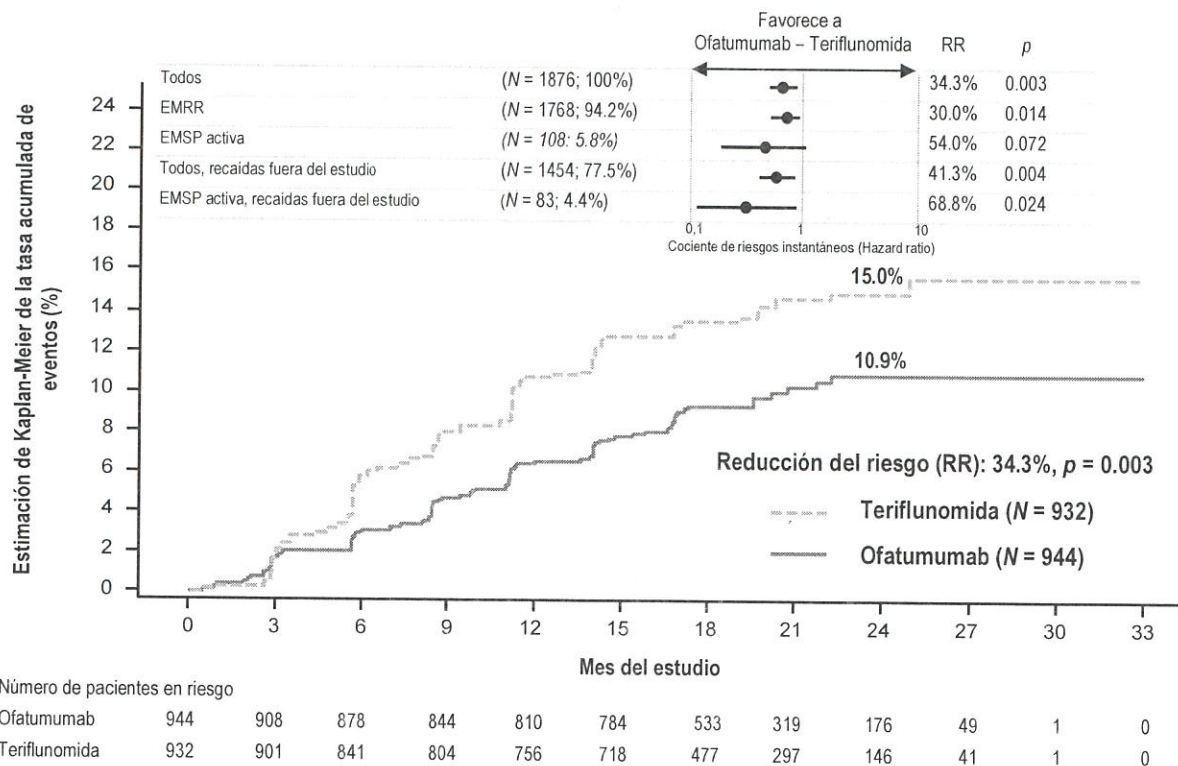


Figura 1. Tiempo transcurrido hasta el primer CDW (empeoramiento confirmado de la discapacidad) durante 3 meses por tratamiento (G2301 y G2302 combinados, población completa de análisis) y subgrupos



La elevación de las concentraciones séricas de la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) es un marcador específico de daño neuronal. En ambos estudios de fase III (G2301 y G2302), **BONSPRI®** redujo significativamente las concentraciones de NfL en el mes 3 y en todas las visitas posteriores al inicio, en comparación con la Teriflunomida.

Además, en ambos estudios, las concentraciones iniciales más elevadas de NfL se correlacionaron con un mayor número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas hacia el final del estudio; es decir, el NfL tuvo valor pronóstico ($p < 0.001$) para la formación de lesiones durante el estudio (ver Figura 2). **BONSPRI®** redujo el número de lesiones durante el estudio, independientemente de las concentraciones iniciales de NfL.

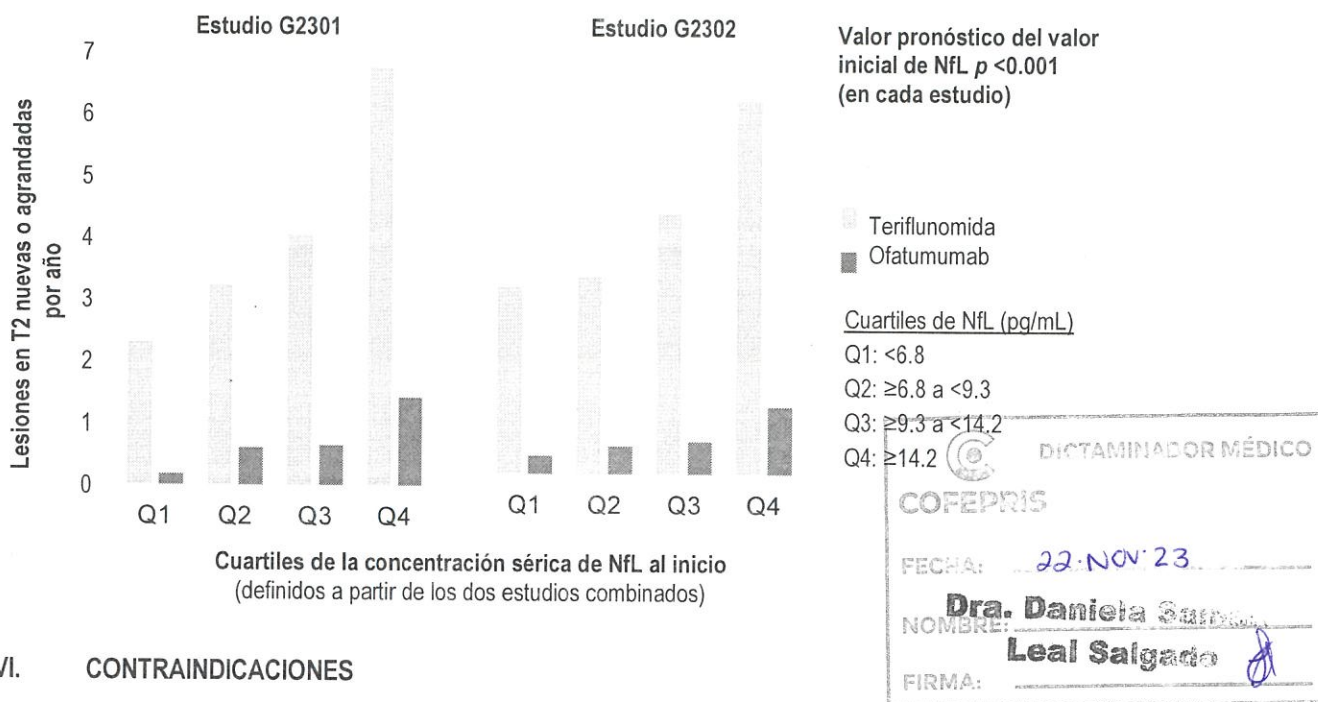
COFEPRIS

FECHA: 22 NOV 23

NOMBRE: Dra. Daniela Samara

FIRMA: Leal Salgado

Figura 2. Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas por año (al final del estudio con respecto al inicio), por cuartiles basales de NfL



VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes. Pacientes con estado inmunocomprometido grave, inyección activa grave hasta su resolución, proceso cancerígeno activo conocido e inyección por VHB activa.

Historial de hipersensibilidad confirmada a **BONSPRI®** (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote de medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección

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

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que se observaron en los estudios clínicos ocurrieron predominantemente, después de la primera inyección. Los síntomas observados fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga, y en su mayoría (99.7%) fueron no graves y de gravedad leve o moderada. No hubo reacciones potencialmente mortales a la inyección en los estudios clínicos para EMR.

Las reacciones sistémicas adicionales notificadas post comercialización, incluyen erupción cutánea, urticaria, disnea, angioedema (p. ej., hinchazón de la lengua, faringe o laringe), y casos raros que se notificaron como anafilaxia. La mayoría de los casos no fueron graves y ocurrieron con la primera inyección. Si bien hubo algunos casos que fueron graves y dieron lugar a la interrupción del tratamiento con **BONSPRI®**, también hubo casos graves en los que los pacientes pudieron continuar el tratamiento con **BONSPRI®** sin más incidentes.

Algunos síntomas de reacciones sistémicas pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad aguda de tipo 1 (mediadas por IgE). Debe informarse a los pacientes que las reacciones relacionadas con la inyección suelen aparecer en las primeras 24 horas y principalmente después de la primera inyección. Si se presentaran reacciones relacionadas con la inyección, pueden manejarse con tratamiento sintomático.

Puede presentarse una reacción de hipersensibilidad en cualquier inyección, sin embargo, normalmente no se presentaría con la primera inyección. Para inyecciones posteriores, se puede considerar una posible reacción de hipersensibilidad, ante síntomas más graves que los experimentados anteriormente, o nuevos síntomas graves. Los pacientes con hipersensibilidad conocida mediada por IgE a **BONSPRI®** no deben ser tratados con **BONSPRI®** (ver sección CONTRAINDICACIONES).

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

La primera inyección de **BONSPRI®** debe efectuarse bajo la supervisión de la salud debidamente capacitado.

Infecciones

Se recomienda evaluar el estado inmunitario del paciente antes de iniciar la terapia.

Debido a su mecanismo de acción, Ofatumumab podría aumentar el riesgo de infecciones. En los pacientes que presenten una infección activa, la administración debe posponerse hasta que la infección se resuelva.

En los estudios clínicos para EMR, la proporción de pacientes con infecciones fue similar en los grupos de tratamiento con Ofatumumab y con Teriflunomida. En los estudios clínicos pivotaes Fase III, el 51.6% de los pacientes tratados con Ofatumumab presentaron al menos una infección, en comparación con el 52.7% de los pacientes tratados con Teriflunomida.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

No se notificaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés) con la administración de Ofatumumab en los estudios clínicos para EMR. No obstante, puesto que en los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otros tratamientos para la esclerosis múltiple se ha observado infección por el virus de John Cunningham (JC) que dio lugar a PML, el médico debe estar alerta para detectar cualquier síntoma clínico o resultados de resonancia magnética (RMI) sospechosos de PML. Ante la sospecha de PML, el tratamiento con **BONSPRI®** debe suspenderse hasta que se haya descartado la PML.

Reactivación del virus de la Hepatitis B

No se observaron casos de reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) en los estudios clínicos para EMR con **BONSPRI®**. Sin embargo, se ha observado reactivación de la Hepatitis B en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20, que en algunos casos causaron hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con Hepatitis B activa no deben recibir tratamiento con **BONSPRI®**. En todos los pacientes deben realizarse pruebas para la detección del HBV antes de iniciar el tratamiento con **BONSPRI®**. Como mínimo, estas deben incluir la detección del antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg por sus siglas en inglés) y de los anticuerpos contra el antígeno del núcleo de la Hepatitis B (HBcAb por sus siglas en inglés). Estas pruebas podrán complementarse con el estudio de otros marcadores relevantes según las normas locales. Los pacientes con serología positiva para la Hepatitis B (HBsAg o HBcAb) deben consultar con expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser vigilados y atendidos según las normas de atención locales para prevenir la reactivación de la Hepatitis B.

COFEPRIS	
FECHA:	22 NOV 23
NOMBRE:	Dra. Daniela Samartín
FIRMA:	Leal Salgado
8 de 18	

Vacunas

Todas las vacunas deben administrarse según las guías de vacunación, por lo menos 4 semanas antes de iniciar la administración de **BONSPRI®** para vacunas de microorganismos vivos o atenuados y, siempre que sea posible, por lo menos 2 semanas antes de iniciar la administración de **BONSPRI®** en el caso de vacunas inactivadas.

BONSPRI® podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas.

No se ha estudiado la seguridad de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con **BONSPRI®**. No se recomienda el uso de vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento y después de la interrupción hasta la recuperación de linfocitos B (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

*Vacunación de lactantes nacidos de madres tratadas con **BONSPRI®** durante el embarazo*

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

Pueden administrarse vacunas inactivadas según estén indicadas antes de la recuperación del número de linfocitos B; sin embargo, debe realizarse una evaluación de la respuesta inmunitaria a la vacuna, que incluya la consulta con un especialista calificado, para determinar si se ha logrado una respuesta inmunitaria protectora (ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA).

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

Resumen de los riesgos


Hay pocos datos sobre el uso del Ofatumumab en mujeres embarazadas. Ofatumumab puede atravesar la placenta y reducir el número de linfocitos B fetales, según los resultados de los estudios en animales (ver en esta misma sección - DATOS EN ANIMALES). No se observaron efectos teratogénos después de la administración intravenosa de Ofatumumab a monos hembra preñados, durante el período de organogénesis, en dosis equivalentes a por lo menos 160 veces la dosis terapéutica en términos del ABC.

Se han comunicado casos de reducción de linfocitos B periféricos y linfocitopenia transitorios en lactantes de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. Se desconoce la posible duración de la reducción del número de linfocitos B en los lactantes que fueron expuestos a Ofatumumab en el útero. Tampoco se conocen las consecuencias de esta reducción de los linfocitos B en la seguridad y la eficacia de las vacunas (ver sección PRECAUCIONES GENERALES Y FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Para ayudar a determinar los efectos de Ofatumumab en mujeres embarazadas, se alienta a los profesionales de la salud a notificar todos los casos de embarazos y complicaciones que se produzcan durante el tratamiento o dentro de los seis meses después de la última dosis de **BONSPRI®** al titular del Registro Sanitario, con el fin de poder vigilar a estas pacientes por el Programa de Vigilancia Intensiva del Desenlace de los Embarazos "PRIM" (por sus siglas en inglés PRegnancy outcomes Intensive Monitoring program).

Datos en animales

Los estudios de desarrollo embrionario/fetal (EFD por sus siglas en inglés) y de desarrollo pre y posnatal de diseño mejorado (ePPND por sus siglas en inglés) en monos indicaron que la exposición a Ofatumumab administrado por vía intravenosa durante la gestación no causa toxicidad materna, efectos teratogénos ni efectos adversos durante el desarrollo embrionario/fetal y pre y posnatal. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL por sus siglas en inglés) para estos parámetros supone, en función del ABC, de al menos 160 veces mayores, en comparación con la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

FIC/ADMINISTRADOR MÉDICO	
COFEPRIS	
FECHA:	22 NOV 23
Dra. Daniela Samara	
NOMBRE:	Leal Salgado
FIRMA: 	

En estos estudios, Ofatumumab se detectó en la sangre de los fetos y lactantes, lo que confirma la transferencia placentaria y la exposición fetal a Ofatumumab y su persistencia en el periodo post-natal (vida media prolongada del anticuerpo monoclonal). La exposición a Ofatumumab durante la gestación condujo a la reducción de linfocitos B CD20+ en las hembras gestantes, así como en sus fetos y crías lactantes, que se acompañó de una disminución del peso del bazo (sin correlación histológica) en los fetos y una respuesta inmune humoral reducida frente a dosis altas de hemocianina de lapa (HLK por sus siglas en inglés) en las crías lactantes. Todos estos cambios fueron reversibles durante los seis primeros meses del periodo post-natal. En los lactantes, se observó mortalidad post-natal temprana con dosis de 160 veces superiores a la dosis terapéutica (basada en el ABC), probablemente debida a las posibles infecciones secundarias a la inmunomodulación. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) relacionada con la actividad farmacológica del Ofatumumab en lactantes en el estudio ePPND conduce a un margen de seguridad (en función del ABC) de al menos 22 veces mayor, cuando se compara la exposición materna en la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) con la exposición humana a la dosis terapéutica de 20 mg una vez al mes.

LACTANCIA

Resumen de los riesgos

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

MUJERES Y VARONES EN EDAD FÉRTIL

Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces (métodos con tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con **BONSPRI®** y hasta 6 meses después de la última dosis de **BONSPRI®**.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Aproximadamente 1500 pacientes con EMR recibieron Ofatumumab en estudios clínicos. En los dos estudios pivotales Fase III, se aleatorizaron 1882 pacientes con EMR, de los cuales 946 recibieron tratamiento con Ofatumumab durante una mediana de 85 semanas, el 33% de estos pacientes recibieron Ofatumumab durante más de 96 semanas (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA - ESTUDIOS CLÍNICOS).

La proporción de pacientes con eventos adversos (83.6% vs a 84.2%) y la de pacientes con eventos adversos que provocaron la suspensión definitiva del fármaco (5.7% vs a 5.2%) fue similar en los grupos de Ofatumumab y de Teriflunomida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas medicamentosas en los estudios clínicos

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas en los estudios clínicos pivotales se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (ver Tabla 3). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia (es decir, las más frecuentes primero). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa sigue la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).


 DICTAMINADOR MÉDICO COFEPRIS	
FECHA:	22 NOV 23
NOMBRE:	Dra. Daniela Samara
FIRMA:	Leon Salgado

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios ASCLEPIOS I y II¹⁾

Reacciones adversas	Ofatumumab 20 mg N = 946 %	Teriflunomida 14 mg N = 936 %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ²⁾	39.4	37.8	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (locales)	10.9	5.6 ³⁾	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			
Reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas)	20.6	15.3 ³⁾	Muy frecuente
Exploraciones			
Disminución de inmunoglobulina M en sangre	5.9	2.2	Frecuente

¹⁾ Datos agrupados procedentes de los periodos de tratamiento de G2301 y G2302 (población de análisis de la seguridad).



²⁾ Se consideró la agrupación de términos preferentes (TP) para la determinación de la frecuencia de las reacciones adversas e incluye los siguientes: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, influenza, sinusitis, faringitis, rinitis, infección vírica de las vías respiratorias altas, amigdalitis, sinusitis aguda, faringoamigdalitis, laringitis, faringitis estreptocócica, rinitis viral, sinusitis bacteriana, amigdalitis bacteriana, faringitis viral, amigdalitis viral, sinusitis crónica, herpes nasal y traqueitis.

³⁾ El grupo de la Teriflunomida recibió inyecciones equivalentes de placebo.

Reacciones adversas de medicamentos de informes espontáneos y casos reportados en la literatura (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se derivaron de la experiencia post comercialización con **BONSPRI®** a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se notifican de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos y sistemas en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las RAMs se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 4. Reacciones adversas a medicamentos de informes espontáneos y casos reportados de la literatura (frecuencia desconocida)

		 DICTAMINADOR MÉDICO COFEPRIS FECHA: <u>22. NOV. 23</u> Dra. Daniela Samara NOMBRE: Leal Salgado FIRMA: 
Trastornos del Sistema Inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	

Descripción de reacciones adversas específicas
Infecciones del tracto respiratorio superior

Una proporción más alta de pacientes tratados con Ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, en comparación con los pacientes tratados con Teriflunomida. En los estudios clínicos para EMS, el 39.4% de los pacientes tratados con Ofatumumab presentaron infecciones del tracto respiratorio superior, frente al 37.8% de los pacientes tratados con Teriflunomida. Las infecciones fueron en general de grado leve o moderado, la mayoría de los casos consistieron en nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e influenza (gripe).

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

En los pacientes tratados con Ofatumumab de los estudios clínicos Fase III para EMR, se notificaron reacciones relacionadas con la inyección (sistémicas) y reacciones en la zona de inyección (locales) en el 20.6% y el 10.9% de los pacientes tratados con Ofatumumab, respectivamente.

La incidencia de reacciones relacionadas con la inyección alcanzó el máximo con la primera inyección (14.4%) y disminuyó significativamente con las inyecciones siguientes (4.4% con la segunda y <3% con la tercera inyección). Las reacciones relacionadas con la inyección fueron en su mayoría (99.8%) de gravedad leve o moderada. Solo dos de los pacientes (0.2 %) con EM tratados con Ofatumumab comunicaron reacciones graves relacionadas con la inyección. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección fue potencialmente mortal. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos y fatiga.

Las reacciones locales en la zona de inyección fueron muy frecuentes y todas ellas de severidad leve o moderada, y de naturaleza no grave. Los síntomas comunicados con mayor frecuencia ($\geq 2\%$) fueron eritema, dolor, picazón e hinchazón (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Anomalías de laboratorio

Inmunoglobulinas

Durante el transcurso de los estudios clínicos Fase III para EMR, se observó una disminución de la concentración media de inmunoglobulina M (IgM), que no se asoció con riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves. En el 14.3% de los pacientes en los estudios clínicos de fase III con EMR, el tratamiento con **BONSPRI®** causó una reducción de la concentración de IgM por debajo de 0.34 g/L.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Ofatumumab no comparte una vía de depuración común con sustancias químicas farmacológicas metabolizadas por las enzimas del sistema del citocromo P450 u otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Tampoco hay datos que indiquen que los anticuerpos monoclonales (mAbs por sus siglas en inglés) anti-CD20 participen en la regulación de la expresión de las enzimas metabolizadoras de fármacos. No se han investigado en estudios formales las interacciones entre **BONSPRI®** y otros medicamentos.

Vacunas

No se han investigado la seguridad ni la capacidad de generar una respuesta primaria o anamnésica (de recuerdo) a la inmunización con vacunas a base de microorganismos vivos, atenuados o inactivados. La reducción de linfocitos B podría afectar la respuesta inmunitaria a las vacunas. Es recomendable que los pacientes completen el esquema de vacunación antes de iniciar un tratamiento con **BONSPRI®** (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Se debe tener en cuenta el riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario al administrar tratamientos inmunosupresores concomitantemente con **BONSPRI®**.

Cuando se sustituyan medicamentos que poseen efectos inmunitarios prolongados, tales como Ocrelizumab, Cladribina, Fingolimod, Natalizumab, Teriflunomida, Mitoxantrona, o Dimetilfumarato, la duración y el mecanismo de acción de estos medicamentos deben tenerse en consideración debido a los posibles efectos inmunosupresores aditivos al iniciar la administración de **BONSPRI®**.

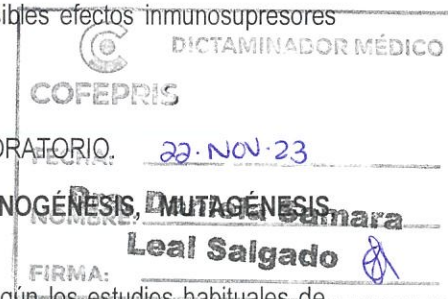
XI. ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS – ANOMALÍAS DE LABORATORIO.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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

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



No se han realizado estudios de carcinogénesis ni mutagénesis con Ofatumumab. Puesto que Ofatumumab es un anticuerpo, no se prevé que interactúe directamente con el ADN. Para consultar información sobre la toxicidad en la función reproductora, ver sección RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

Fertilidad

No hay datos acerca del efecto de Ofatumumab sobre la fertilidad humana.

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

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Subcutánea

Dosis

La dosis recomendada de **BONSPRI®** es de 20 mg administrada por inyección subcutánea de la siguiente forma:

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

Omisión de una dosis

En el caso de omitir una inyección de **BONSPRI®**, esta deberá administrarse lo antes posible, sin esperar hasta la siguiente dosis programada. Luego, las dosis sucesivas deben administrarse según los intervalos recomendados.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios específicos con Ofatumumab en pacientes con insuficiencia renal.

En los estudios clínicos participaron pacientes con insuficiencia renal leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Sin embargo, dado que Ofatumumab no se elimina la por vía renal, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios con Ofatumumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Puesto que el metabolismo hepático de los anticuerpos monoclonales, como el Ofatumumab, es insignificante, no se espera que la insuficiencia hepática influya en la farmacocinética de Ofatumumab. Por consiguiente, no se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Por lo que no se debe administrar Ofatumumab en esta población.

Pacientes geriátricos (a partir de 65 años)

No se han realizado estudios en pacientes ancianos con EM. Ofatumumab se estudió en pacientes de 18 a 55 años de edad con EMR. Los resultados de farmacocinética poblacional indican que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Modo de administración

BONSPRI® está previsto para que el paciente se lo administre por sí mismo por inyección subcutánea.



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

La primera inyección de **BONSPRI®** debe efectuarse bajo la supervisión de un profesional de la salud (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

A continuación, se proporcionan las instrucciones completas para la administración.

Instrucciones de uso y manipulación

Instrucciones de uso de la jeringa prellenada de **BONSPRI®**.

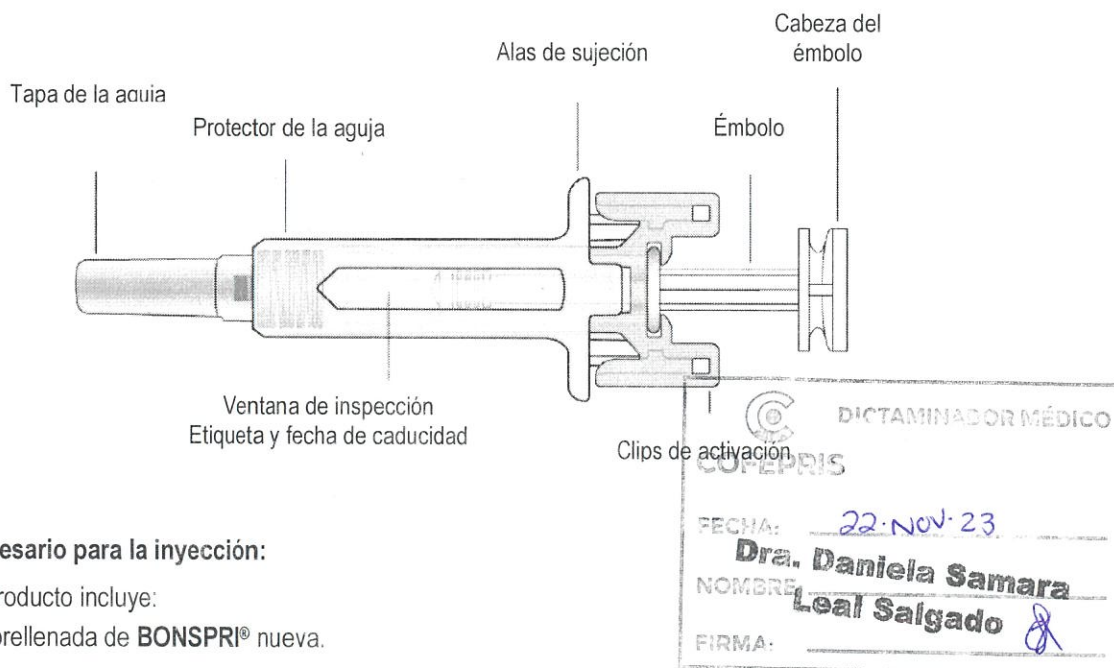
Asegúrese de leer, comprender y seguir estas "Instrucciones de uso" antes de administrar **BONSPRI®**.

Recuerde:

- **No use** la jeringa prellenada de **BONSPRI®** si el sello de seguridad (sello del envase de cartón o sello del blíster) está roto. Conserve la jeringa prellenada de **BONSPRI®** en el envase de cartón sellado hasta el momento en que vaya a usarla.
- **No agite** la jeringa prellenada de **BONSPRI®**.
- La jeringa prellenada tiene un protector de la aguja que se activará y cubrirá la aguja una vez finalizada la inyección. El protector de la aguja ayudará a prevenir lesiones al manipular la jeringa después de la inyección.
- No retire la tapa de la aguja hasta justo antes de aplicar la inyección.
- Evite tocar los clips de activación antes de utilizar la jeringa, ya que esto podría activar el protector de la aguja de forma prematura.
- **No use** si la jeringa prellenada se ha caído sobre una superficie dura o después de quitar la tapa de la aguja.
- Tire (deseche) la jeringa prellenada de **BONSPRI®** inmediatamente después de utilizarla. **No reutilice la jeringa prellenada de BONSPRI®**. Consulte «¿Cómo debo desechar las jeringas prellenadas de **BONSPRI®** usadas?» al final de estas "Instrucciones de uso".

Partes de la jeringa prellenada de **BONSPRI®** (Ver Figura A):

Figura A



Material necesario para la inyección:

La caja del producto incluye:

Una jeringa prellenada de **BONSPRI®** nueva.

La caja del producto no incluye (ver Figura B):

- 1 toallita con alcohol
- 1 gasa o torunda de algodón
- Un contenedor para objetos punzocortantes

Consulte «¿Cómo debo desechar las jeringas prellenadas de BONSPRI® usadas?» al final de estas "Instrucciones de uso".

Prepare la jeringa prellenada de BONSPRI®.

Paso 1. Use una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada.

Paso 2. Retire del refrigerador la caja que contiene la jeringa prellenada de BONSPRI® y déjela reposar sobre la superficie de trabajo, **sin abrirla**, durante 15 - 30 minutos para que alcance la temperatura ambiente.

Paso 3. Lávese bien las manos con agua y jabón.

Paso 4. Saque la jeringa prellenada del envase de cartón y extráigala del blíster sosteniéndola por el protector de la aguja.

Paso 5. Examine la ventana de inspección de la jeringa prellenada. El líquido en el interior debe ser transparente o ligeramente opalescente. Es posible que vea una pequeña burbuja de aire en el líquido, pero eso es normal. **No use** la jeringa prellenada si el líquido contiene partículas visibles o está turbio.

Paso 6. **No use** la jeringa prellenada si está rota. Devuélvala a la farmacia con el envase original.

Paso 7. **No use** la jeringa prellenada después de la fecha de caducidad (ver Figura C). Devuelva a la farmacia la jeringa prellenada caducada y el envase original.

Figura B

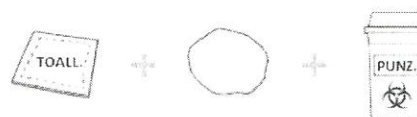
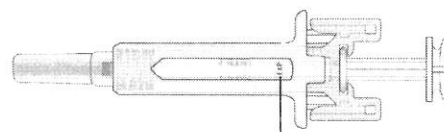


Figura C



Fecha de caducidad

Elija y limpie el lugar de inyección

- Las zonas del cuerpo que puede usar como lugar de inyección son:
 - la cara anterior de los muslos (ver Figura D)
 - la zona inferior del abdomen, pero siempre a más de cinco centímetros (5 cm) de distancia del ombligo (ver Figura D)
 - la cara externa superior de los brazos, si un médico o cuidador le administra la inyección (ver Figura E)
- Elija un lugar distinto para cada nueva inyección de BONSPRI®.
- **No inyecte** el producto en ninguna zona de la piel que esté sensible, magullada, enrojecida, descamada o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Paso 8. Con un movimiento circular, limpie el lugar de inyección con la toallita con alcohol. Deje secar la zona antes de proceder a la inyección. No vuelva a tocar la zona limpia antes de la inyección.

Figura D

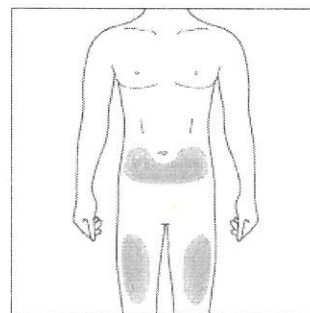
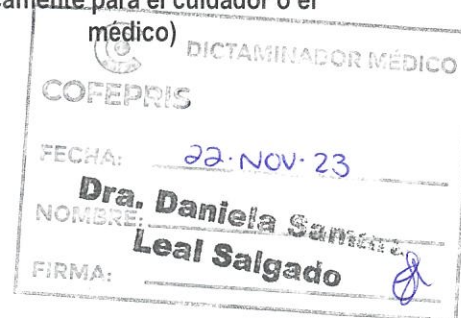
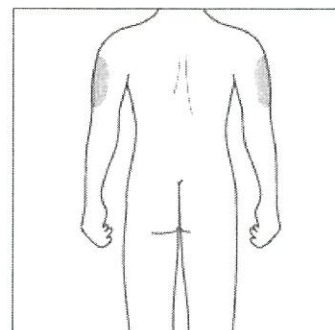


Figura E

(únicamente para el cuidador o el médico)

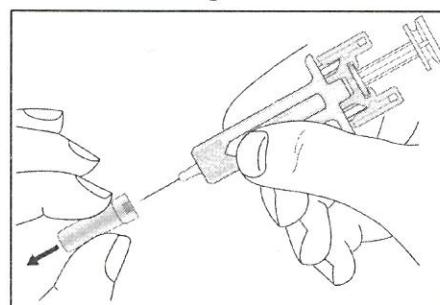




Cómo administrar la inyección

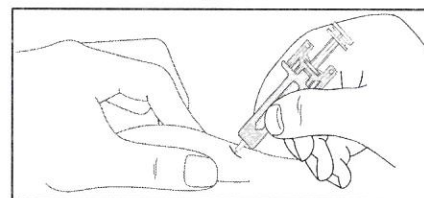
Paso 9. Retire cuidadosamente la tapa de la aguja de la jeringa prellenada (**ver Figura F**). Deseche la tapa de la aguja. Puede que observe una gota de producto en la punta de la aguja. Esto es normal.

Figura F



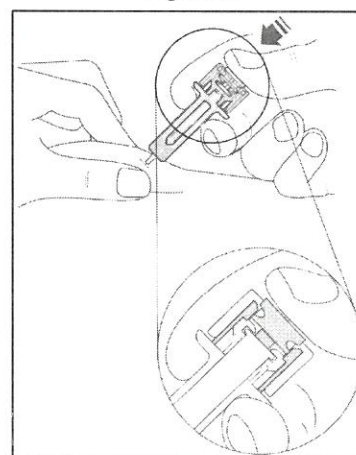
Paso 10. Con una mano pellizque suavemente la piel del lugar de inyección. Con la otra mano introduzca la aguja a través de la piel como se muestra en la imagen (**ver Figura G**). Introduzca la aguja por completo para garantizar que se administre la dosis completa.

Figura G





Paso 11. Sostenga las alas de sujeción de la jeringa prellenada como se muestra en la ilustración (**ver Figura H**). Presione lentamente el émbolo hasta el fondo, de forma que la cabeza del émbolo quede totalmente encajada entre los clips de activación del protector de la aguja.

Figura H



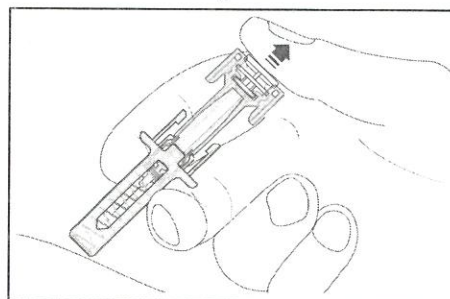
Paso 12. Continúe presionando a tope el émbolo durante 5 segundos más. Mantenga la jeringa en su sitio durante los 5 segundos.

	DICTAMINADOR MÉDICO
COFEPRIS	
FECHA:	22 NOV 23
NOMBRE:	Dra. Daniela Samara
	Leal Salgado
FIRMA:	

Paso 13. Suelte **lentamente** el émbolo hasta que la aguja quede cubierta (**ver Figura I**) y, a continuación, retire la jeringa del lugar de inyección.

Paso 14. Es posible que haya un poco de sangre en el lugar de la inyección. Puede presionar con una gasa o torunda de algodón el lugar de la inyección durante 10 segundos. No frote el lugar de la inyección. Si fuera necesario, cúbralo con una pequeña venda adhesiva.

Figura I



¿Cómo desechar las jeringas prellenadas de BONSPRI® usadas?

Paso 15. Eliminación de la jeringa prellenada usada:

- Deseche la jeringa prellenada usada en un recipiente para objetos punzocortantes (es decir, en un recipiente resistente a las punciones y con tapa, u otro similar) (**ver Figura J**).
- **No tire (deseche)** la jeringa prellenada usada en la basura doméstica.
- Nunca intente reutilizar la jeringa prellenada

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

Figura J



XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

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

XV. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con 1 jeringa prellenada con 20 mg/0.4 mL e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en su caja original protegido de la luz.

Consérvese en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No se congele.

BONSPRI® puede conservarse sin refrigerar por un único periodo de hasta 7 días a temperatura ambiente (no mayor a 30°C). Si no se usa durante ese periodo, **BONSPRI®** puede volver a refrigerarse por un máximo de 7 días.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

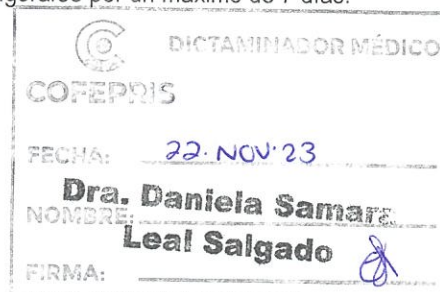
Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

Deséchese después de su uso.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si el cierre ha sido violado.



No se administre si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se use durante el embarazo, la lactancia ni en menores de 18 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

NOVARTIS PHARMA STEIN AG

Schaffhauserstrasse, Stein AG, 4332, Suiza.

Representante Legal:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.

Avenida Insurgentes Sur No. 2475, Piso 3,
Col. Loreto, C.P. 01090, Álvaro Obregón,
Ciudad de México, México.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 057M2022 SSA IV

® Marca Registrada

CDS: 09.Ago.2023

NPI: Sep.2023

TN: 2023-PSB/GLC-1370-s

