
Enspryng[®]

Satralizumab

120 mg/1mL – Solución inyectable



1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

inmunosupresores, inhibidores de la interleucina

ATC: L04AC19.

1.2 Vía de administración

Subcutánea

1.3 Forma farmacéutica

Solución inyectable

Líquido de incoloro a ligeramente amarillo. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 310 mOsm/kg.

1.4 Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada jeringa prellenada (JPC) contiene 120 mg de satralizumab en 1 ml. Satralizumab se produce por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Enspryng está indicado en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunosupresor (TIS) para el tratamiento del trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con anticuerpos positivos IgG frente a la acuaporina-4 (AQP4-IgG) (véase la sección 3.1).

2.2 Posología y forma de administración

Se debe iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la neuromielitis óptica (NMO) o TENMO.

Posología

Enspryng se puede utilizar en monoterapia o en combinación, bien con corticoesteroides orales (COs), con azatioprina (AZA) o con micofenolato de mofetilo (MMF) (véase la sección 3.1). La posología en pacientes adolescentes ≥ 12 años con un peso ≥ 40 kg y en pacientes adultos es la misma.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada en las tres primeras administraciones es una inyección subcutánea (SC) de 120 mg cada dos semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es una inyección SC de 120 mg cada cuatro semanas.

Duración del tratamiento

Está previsto que Enspryng se utilice como tratamiento de larga duración.

Retraso u omisión de dosis

Si se omite la administración de una inyección, por cualquier motivo diferente al aumento de las enzimas hepáticas, ésta debe administrarse según se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Dosificación recomendada en caso de retraso u omisión de dosis

Administración de la última dosis	Dosificación recomendada en caso de retraso u omisión de dosis
Omisión de una dosis de carga o hace menos de 8 semanas en el periodo de mantenimiento	<p>Se debe administrar la dosis recomendada tan pronto como sea posible, sin esperar a la siguiente dosis programada.</p> <p><u>Periodo de carga</u></p> <p>Si la segunda dosis de carga se retrasa u omite, se debe administrar esta dosis tan pronto como sea posible y la tercera y última dosis de carga 2 semanas más tarde.</p> <p>Si la tercera dosis de carga se retrasa u omite, se debe administrar esta dosis tan pronto como sea posible y la primera dosis de mantenimiento 4 semanas más tarde.</p> <p><u>Periodo de mantenimiento</u></p> <p>Después de administrar la dosis retrasada u omitida, se debe restablecer la programación de las dosis cada 4 semanas.</p>
hace más de 8 semanas y menos de 12 semanas	Se debe administrar la dosis recomendada en las semanas 0*, 2 y cada 4 semanas a partir de entonces.
hace 12 semanas o más	Se debe administrar la dosis recomendada en las semanas 0*, 2, 4 y cada 4 semanas a partir de entonces.

* "0 semanas" se refiere al momento de la primera administración tras la dosis omitida.

Recomendación sobre modificaciones en la dosis en caso de alteraciones de enzimas hepáticas

Si el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) es mayor a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y está asociado a una elevación de la bilirrubina, se debe interrumpir el tratamiento y no se recomienda reiniciarlo.

Si el aumento de la ALT o AST es superior a 5 veces el LSN y no está asociado con una elevación de bilirrubina, se debe interrumpir el tratamiento. El tratamiento se podrá reiniciar a una dosis de 120 mg por inyección SC cada cuatro semanas cuando los niveles de ALT y de AST hayan vuelto a la normalidad y se haya evaluado el balance beneficio – riesgo del tratamiento en el paciente. Si la decisión es reiniciar el tratamiento, se deben monitorizar los parámetros hepáticos, y si se observa posteriormente un aumento de ALT/AST y/o bilirrubina, el tratamiento debe interrumpirse, y no se recomienda reiniciarlo (véase secciones 2.4 y 2.8).

Tabla 2: Dosis recomendada para reiniciar el tratamiento tras aumento de transaminasas hepáticas

Administración de la última dosis	Dosis recomendada para reiniciar el tratamiento
hace menos de 12 semanas	Se debe reiniciar el tratamiento con la dosis recomendada, administrada cada 4 semanas.
hace 12 semanas o más	Se debe reiniciar el tratamiento con la dosis recomendada, administrada en las semanas 0*, 2, 4 y cada 4 semanas a partir de entonces.

* "0 semanas" se refiere al momento de la primera administración tras el reinicio del tratamiento.

Recomendación sobre modificaciones en la dosis en caso de neutropenia

Si el nivel de neutrófilos está por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ y se confirma al repetir el análisis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de neutrófilos sea $> 1,0 \times 10^9/l$.

Recomendación sobre modificaciones en la dosis en caso de niveles bajos de plaquetas

Si el nivel de plaquetas está por debajo de $75 \times 10^9/l$ y se confirma al repetir el análisis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de plaquetas sea $\geq 75 \times 10^9/l$.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La posología en pacientes adolescentes ≥ 12 años con un peso ≥ 40 kg y en pacientes adultos es la misma (véase secciones 3.1 y 3.2). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de satralizumab en niños con peso corporal < 40 kg. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes ≥ 65 años (véase la sección 3.2).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la seguridad y la eficacia de satralizumab en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (véase la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de satralizumab en pacientes con insuficiencia hepática. No se dispone de datos (véase la sección 3.2).

Se han observado elevaciones de enzimas hepáticas durante el tratamiento con satralizumab (véase las secciones 2.4 y 2.8). Las recomendaciones sobre el ajuste de dosis se pueden consultar en el apartado anterior de Recomendación sobre modificaciones en la dosis en caso de alteraciones de enzimas hepáticas.

Forma de administración

Satralizumab 120 mg se administra como inyección por vía subcutánea utilizando una JPC de un solo uso. Se debe administrar todo el contenido de la JPC (1 ml).

Las partes del cuerpo recomendadas para la inyección son el abdomen y el muslo. Se deben alternar las partes del cuerpo en las que se realiza la inyección, evitando realizarlas en lunares, cicatrices, o áreas en la que la piel está sensible, con hematomas, enrojecida, dura o dañada.

Las instrucciones completas para la administración de satralizumab se encuentran al final del inserto.

Administración por el paciente y/o cuidador

La primera inyección se debe realizar bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado (PS).

Un paciente adulto / cuidador podría administrar en casa el resto de dosis después de una formación adecuada sobre cómo preparar y realizar la inyección, si el médico prescriptor determina que es adecuado y que el paciente / cuidador está capacitado para realizar la técnica de inyección.

Los pacientes / cuidadores deben solicitar atención médica inmediata si el paciente desarrolla síntomas de reacción alérgica grave, y deben confirmar con su PS si se puede continuar con el tratamiento o no.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Infecciones

Se debe retrasar la administración de satralizumab en pacientes con una infección activa hasta que la infección esté controlada (véase la sección 2.2).

Se recomienda hacer seguimiento a los pacientes que están recibiendo tratamiento con satralizumab para detectar y diagnosticar a tiempo una infección. Se debe retrasar el tratamiento si el paciente desarrolla cualquier infección grave u oportunista y se debe iniciar un tratamiento adecuado bajo monitorización adicional. Se debe instruir a los pacientes para que busquen atención médica temprana en caso de signos y síntomas de infecciones para facilitar el diagnóstico oportuno de las mismas. Los pacientes deben recibir una tarjeta de alerta para el paciente.

Vacunaciones

Las vacunas vivas o vivas-atenuadas no deben administrarse al mismo tiempo que satralizumab ya que no se ha establecido la seguridad clínica. El intervalo entre la administración de las vacunas vivas y el inicio del tratamiento con satralizumab debe ir en consonancia con las guías actuales de vacunación relativas a los agentes inmunomoduladores o inmunosupresores.

No hay datos disponibles sobre los efectos de la vacunación en pacientes que están en tratamiento con satralizumab. Se recomienda que antes de iniciar tratamiento con satralizumab todos los pacientes completen su inmunización siguiendo las guías de inmunización actuales.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas en los niveles de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con satralizumab, siendo la mayoría inferiores a 5 veces el LSN (véase la sección 2.8).

Se deben monitorizar los niveles de ALT y de AST cada cuatro semanas, durante los primeros tres meses de tratamiento, y cada tres meses, durante un año. Posteriormente la monitorización debe

realizarse según esté indicado clínicamente.

El tratamiento con satralizumab debe interrumpirse en pacientes con niveles de ALT o AST superiores a 5 veces el LSN (véase la sección 2.2).

Recuento de neutrófilos

Se han producido descensos en el recuento de neutrófilos tras el tratamiento con satralizumab (véase la sección 2.8). Se deben monitorizar los niveles de neutrófilos entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, y a partir de entonces cuando esté indicado clínicamente. Consultar las recomendaciones sobre interrupción de la dosis en la sección 2.2.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Los análisis farmacocinéticos de la población (PK) no detectaron ningún efecto de azatioprina (AZA), corticosteroides orales (COs) o micofenolato de mofetilo (MMF) en el aclaramiento de satralizumab.

Tanto los estudios in vitro como los estudios in vivo mostraron que la expresión de enzimas hepáticas específicas CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4) queda suprimida por citoquinas como la IL-6.

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con satralizumab en pacientes que también reciben sustratos del CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19, particularmente aquellos con un estrecho margen terapéutico (tales como warfarina, carbamazepina, fenitoina y teofilina), y si es necesario se debe realizar un ajuste de dosis.

Dado que satralizumab tiene una vida media terminal prolongada, el efecto de satralizumab puede persistir durante varias semanas tras la interrupción del tratamiento.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de satralizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en monos no indican efectos dañinos relacionados con la toxicidad reproductiva (véase la sección 3.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Enspryng durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si satralizumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, la cual va decreciendo rápidamente hasta concentraciones bajas; consecuentemente no puede excluirse el riesgo para niños lactantes durante este periodo corto. Más adelante, el uso de Enspryng podría ser considerado durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles sobre el efecto de satralizumab en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina (véase la sección 3.3).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enspryng sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: cefalea (19,2 %), artralgia (13,5 %), descenso de los niveles de leucocitos (13,5 %), hiperlipidemia (13,5 %) y reacciones relacionadas con la inyección (12,5 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos en relación con el uso de satralizumab en monoterapia o en combinación con TIS.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 3) se dan según la Clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las reacciones adversas se presentan de acuerdo con el número de acontecimientos adversos por cada 100 años-paciente y por cifras de frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en las cifras de frecuencia y en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	
	Muy Frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hipofibrinogenemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña
Trastornos cardiacos		Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis alérgica
Trastornos gastrointestinales		Gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Rigidez musculo esquelética
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la inyección	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Disminución del nivel de leucocitos	Disminución del nivel de neutrófilos, disminución del nivel de plaquetas, aumento de las transaminasas, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la inyección (RRI)

Las RRI notificadas en los pacientes tratados con satralizumab fueron predominantemente de leves a moderadas y la mayoría se produjeron en las 24 horas posteriores a la inyección. Los síntomas sistémicos notificados con mayor frecuencia fueron diarrea y cefalea. Las reacciones locales en el lugar de la inyección notificadas con mayor frecuencia fueron rubor, eritema, prurito, erupción y

dolor.

Peso corporal

En el periodo de tratamiento doble ciego, se observó un aumento del peso corporal ≥ 15 % con respecto al inicio en el 3,8 % de los pacientes tratados con satralizumab (en monoterapia o en combinación con TIS), en comparación con el 2,7 % de los pacientes que recibieron placebo (o placebo más TIS).

Anomalías analíticas

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento doble ciego, se observó una disminución de los neutrófilos en el 31,7 % de los pacientes tratados con satralizumab (en monoterapia o en combinación con TIS) en comparación con el 21,6 % de los pacientes que recibieron placebo (o placebo más TIS). En la mayoría de los casos, las disminuciones de los neutrófilos fueron transitorias o intermitentes.

El valor de los neutrófilos fue inferior a $1 \times 10^9/l$ en el 9,6 % de los pacientes tratados con satralizumab en comparación con el 5,4 % de los pacientes que recibieron placebo (o placebo más TIS).

Plaquetas

En el periodo de tratamiento doble ciego, se produjeron descensos del nivel de plaquetas (por debajo de $150 \times 10^9/l$) en el 24,0 % de los pacientes tratados con satralizumab (en monoterapia o en combinación con TIS), en comparación con el 9,5 % de los pacientes que recibieron placebo o placebo más TIS. La disminución del nivel de plaquetas no estuvo asociada a episodios hemorrágicos.

En la mayoría de los casos, las disminuciones de las plaquetas fueron transitorias y no inferiores a $75 \times 10^9/l$.

Enzimas hepáticas

En el periodo de tratamiento doble ciego, se produjeron elevaciones de la ALT o la AST en el 27,9 % y el 18,3 % de los pacientes tratados con satralizumab, en monoterapia o en combinación con TIS, respectivamente, y en el 12,2 % y el 13,5 % de los pacientes que recibieron placebo o placebo más TIS, respectivamente. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron inferiores a $3 \times \text{LSN}$, tuvieron carácter transitorio y se resolvieron sin interrumpir la administración de satralizumab.

Se detectaron elevaciones de la ALT o la AST $>3 \times \text{LSN}$ en el 2,9 % y el 1,9 % de los pacientes tratados con satralizumab, en monoterapia o en combinación con TIS, respectivamente. Estas elevaciones no estuvieron asociadas a aumentos de la bilirrubina total.

Se observaron elevaciones de la ALT por encima de $5 \times \text{LSN}$ a las 4 semanas del inicio del tratamiento en un paciente (1 %) que recibía satralizumab en combinación con TIS; los valores se normalizaron tras la interrupción del tratamiento y no se reinició el tratamiento con satralizumab en este paciente (ver secciones 2.2 y 2.4).

Parámetros lipídicos

En el periodo de tratamiento doble ciego, el 10,6 % de los pacientes tratados con satralizumab (en monoterapia o en combinación con TIS) presentaron elevaciones del colesterol total superiores a 7,75 mmol/l, en comparación con el 1,4 % de los pacientes que recibieron placebo (o placebo más TIS); el 20,2 % de los pacientes tratados con satralizumab presentaron elevaciones de los triglicéridos por encima de 3,42 mmol/l, en comparación con el 10,8 % de los pacientes que recibieron placebo.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de satralizumab se han evaluado en 9 niños de edad ≥ 12 años. Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños a partir de 12 años sean

iguales que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, es necesario supervisar estrechamente al paciente, administrar tratamiento sintomático e instaurar las medidas complementarias de apoyo que sean necesarias.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC19.

Mecanismo de acción

Satralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de inmunoglobulina G2 (IgG2) que se une al receptor humano de la IL-6 (IL-6R) soluble y anclado a membrana y, de este modo, impide la señalización posterior de la IL-6 a través de estos receptores.

Durante los periodos de actividad de la enfermedad, los niveles de IL-6 están elevados en el suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con NMO y TENMO. Algunas funciones de la IL-6 han estado implicadas en la patogenia de la NMO y TENMO, incluyendo la activación de los linfocitos B, la diferenciación de linfocitos B a plasmablastos y la producción de autoanticuerpos patológicos, (p. ej., contra la AQP4, una proteína que actúa como canal de agua expresada principalmente por los astrocitos del SNC), la activación y diferenciación de los linfocitos Th17, la inhibición de los linfocitos T reguladores y las alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios clínicos de satralizumab en NMO y TENMO, se observaron disminuciones de la proteína C reactiva (PCR), del fibrinógeno y del complemento (C3, C4 y CH50).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de satralizumab se evaluaron en dos ensayos clínicos pivotaes de fase III en pacientes con TENMO (diagnóstico de NMO seropositiva o seronegativa para AQP4-IgG [criterios de Wingerchuk de 2006] o de TENMO seropositivo para AQP4-IgG [criterios de Wingerchuk de 2007]). El estudio BN40898 incluyó pacientes adultos y adolescentes de 12-74 años con TENMO tratados con TIS estable que habían experimentado al menos 2 recaídas en los 2 años anteriores a la selección (con al menos una de ellas en los 12 meses previos a la selección) y con una puntuación de la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS) de entre 0 y 6,5, mientras que el estudio BN40900 incluyó pacientes adultos de 18-74 años sin TIS de base que habían experimentado al menos 1 recaída o primer brote en los 12 meses anteriores a la selección y tenían una puntuación de la EDSS de entre 0 y 6,5.

Ambos estudios incluyeron alrededor del 30 % de pacientes con NMO seronegativa para AQP4-IgG.

En ambos estudios, la eficacia se evaluó en base al tiempo hasta la primera recaída, confirmada por

un Comité de Variables Clínicas (CVC) independiente, donde la recidiva se definió según criterios como un empeoramiento predefinido en la puntuación de la EDSS y en la puntuación de los sistemas funcionales (Functional System Score, FSS), evaluados en los 7 días posteriores a que el paciente refiriera los síntomas (recidiva confirmada).

Estudio BN40898 (también denominado SA-307JG o SakuraSky)

El estudio BN40898 fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de satralizumab en combinación con TIS estable (COs a un máximo de 15 mg/día [equivalente a la prednisona], AZA a un máximo de 3 mg/kg/día o MMF a un máximo de 3 000 mg/día; los adolescentes recibieron una combinación de AZA y COs o de MMF y COs). El periodo doble ciego del estudio incluyó 83 pacientes seropositivos y seronegativos para AQP4-IgG (76 adultos y 7 adolescentes). Los pacientes recibieron las 3 primeras dosis únicas de 120 mg de satralizumab o placebo equivalente mediante inyección SC en la región abdominal o femoral, cada 2 semanas durante las primeras 4 semanas y, a partir de entonces, una vez cada 4 semanas.

El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Diseño del estudio BN40898 y características iniciales de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG

Nombre del estudio	Estudio BN40898 (seropositivos para AQP4-IgG: N=55; ITT*: N = 83)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes adultos y adolescentes con NMO o TENMO tratados con TIS estable Edad 12-74 años, ≥2 recidivas en los 2 años anteriores a la selección (al menos una de ellas en los 12 meses previos a la selección), EDSS entre 0 y 6,5	
Duración del estudio para la evaluación de la eficacia	En función de los eventos** (26 recidivas confirmadas) Mediana del tiempo de seguimiento: satralizumab 139,4 semanas, placebo 40,2 semanas (en ITT: 115,1 semanas y 42,5 semanas, respectivamente)	
Grupos de tratamiento, aleatorización 1:1	Grupo A: satralizumab 120 mg SC, Grupo B: placebo	
Características iniciales de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG	Satralizumab + TIS (n = 27)	Placebo + TIS (n = 28)
Diagnóstico, n (%):		
NMO	19 (70.4)	14 (50.0)
TENMO	8 (29.6)	14 (50.0)
Edad media en años (DE) (mín.-máx.)	44,4 (15,7) (13-73)	43,4 (12,9) (14-65)
Edad avanzada (≥65 años), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescentes (de ≥12 a <18 años), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Distribución por sexos, n (%) masculino/n (%) femenino	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Tratamiento inmunosupresor (TIS), n (%):		

Corticoesteroides orales (COs)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatioprina (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Micofenolato de mofetilo (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + COs***	0	0
MMF + COs***	1 (3,7)	1 (3,6)

* *Intención de tratar (ITT)*

** *Los pacientes tratados con terapia de rescate sin recidiva confirmada pudieron entrar en la fase de extensión abierta del estudio y fueron excluidos del análisis principal de eficacia.*

*** *Combinación permitida para pacientes adolescentes*

Estudio BN40900 (también denominado SA-309JG o SakuraStar)

El estudio BN40900 fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de satralizumab en monoterapia en comparación con placebo. El estudio incluyó 95 pacientes adultos seropositivos y seronegativos para AQP4-IgG. Los pacientes recibieron las 3 primeras dosis únicas de 120 mg de satralizumab o placebo equivalente mediante inyección SC en la región abdominal o femoral, cada 2 semanas durante las primeras 4 semanas y, a partir de entonces, una vez cada 4 semanas.

El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Diseño del estudio BN40900 y características iniciales de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG

Nombre del estudio	Estudio BN40900 (seropositivos para AQP4-IgG: N=64; ITT*: N = 95)	
Diseño del estudio		
Población del estudio	Pacientes adultos con NMO o TENMO Edad 18-74 años, número de recidivas ≥ 1 o primer brote en los 12 meses anteriores a la selección, puntuación en la EDSS entre 0 y 6,5. Los pacientes o bien recibieron previamente tratamiento para la prevención de recidivas de TENMO, o no lo recibieron.	
Duración del estudio para la evaluación de la eficacia	En función de los eventos (hasta observarse 44 recidivas confirmadas o transcurridos 1,5 años desde la fecha de aleatorización del último paciente incluido, lo que sucediera antes) Mediana del tiempo de seguimiento: satralizumab 96,7 semanas, placebo 60,1 semanas (en ITT: 95,4 semanas y 60,5 semanas respectivamente)	
Grupos de tratamiento, aleatorización 2:1	Monoterapia: Grupo A: satralizumab 120 mg, SC Grupo B: placebo	
Características iniciales de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG	Satralizumab (n = 41)	Placebo (n = 23)
Diagnóstico, n (%):NMO TENMO	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)
Edad media en años (DE)(mín.-máx.)	46,0 (12,0) (22-70)	40,1 (11,5) (20-56)

Edad avanzada (≥65 años), n (%)	1 (2,4)	0
Distribución por sexos, (%) masculino/n (%) femenino	10 (24,4)/ 31 (75,6)	1 (4,3)/22 (95,7)

* *Intención de tratar (ITT)*

Eficacia principal

En los pacientes seropositivos para AQP4-IgG, el riesgo relativo de experimentar una recidiva confirmada en el estudio BN40898 se redujo un 79 % (cociente de riesgo, hazard ratio, HR [IC del 95 %]: 0,21 [0,06-0,75]) y en el estudio BN40900, un 74 % (HR [IC del 95 %]: 0,26 [0,11-0,63]) (ver Figuras 1 y 2). Cuando se agruparon los datos de los estudios BN40898 y BN40900, el tratamiento con satralizumab con o sin TIS dio como resultado una reducción global del riesgo del 75 % (HR [IC del 95 %]: 0,25 [0,12-0,50]) en los pacientes seropositivos para AQP4-IgG. A las 48 semanas, el 85,7 % de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG tratados con satralizumab seguían sin recidiva confirmada cuando el medicamento se administró en combinación con TIS o en monoterapia en comparación con el 58,7% del grupo placebo. A la semana 96, el 81,4 % de los pacientes seropositivos para AQP4-IgG tratados con satralizumab seguían sin recidiva confirmada cuando se administró en combinación con TIS o en monoterapia en comparación con el 47,2 % del grupo placebo. La eficacia no fue significativa en pacientes seronegativos para AQP4-IgG.

Figura 1. Estudio BN40898 - tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el periodo doble ciego en pacientes seropositivos para AQP4-IgG

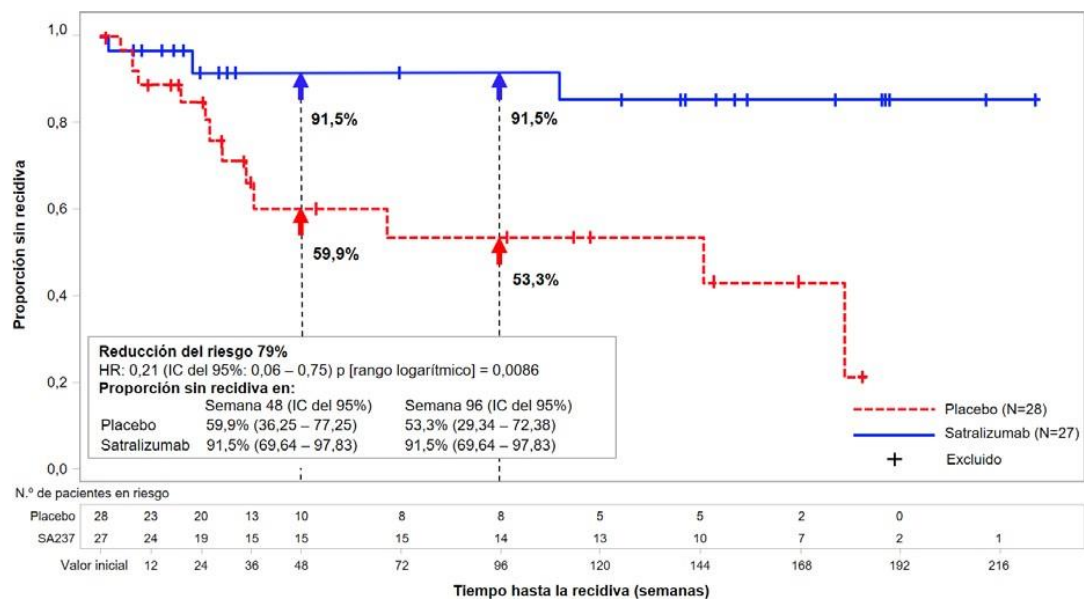
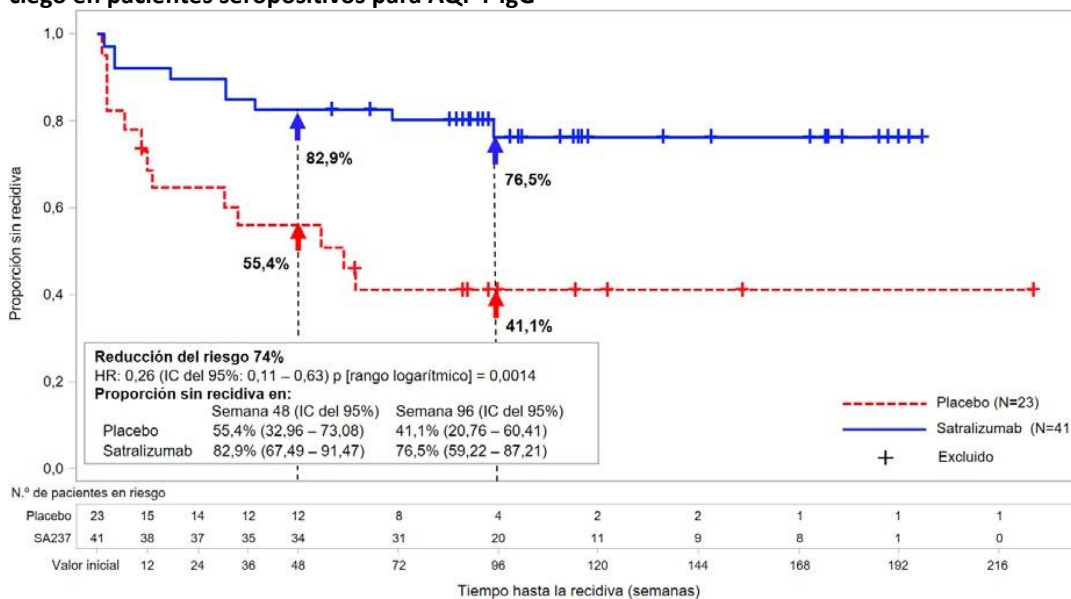


Figura 2. Estudio BN40900: tiempo hasta la primera recidiva confirmada durante el periodo doble ciego en pacientes seropositivos para AQP4-IgG



El tratamiento con satralizumab en pacientes seropositivos para AQP4-IgG redujo la tasa anualizada de recidivas (TAR) confirmadas un 88 % en el estudio BN40898 (cociente de tasas, rate ratio [RR]=0,122, IC del 95 %: 0,027 – 0,546; p=0,0039) y un 90 % en el estudio BN40900 (RR=0,096, IC del 95 %: 0,020 – 0,473; p = 0,0086), en comparación con placebo.

En comparación con los pacientes tratados con placebo, la necesidad de tratamiento de rescate (p. ej., corticoesteroides, inmunoglobulinas intravenosas y/o aféresis [que incluye plasmaféresis o intercambio de plasma]) se redujo en los pacientes seropositivos para AQP4-IgG tratados con satralizumab un 61 % en el estudio BN40898 (razón de posibilidades, odds ratio [OR] = 0,3930, IC del 95 %: 0,1343 - 1,1502; p = 0,0883) y un 74 % en el estudio BN40900 (OR = 0,2617, IC del 95 %: 0,0862 – 0,7943; p = 0.0180).

El tratamiento con satralizumab en pacientes seropositivos para AQP4-IgG redujo el riesgo de sufrir una recidiva grave, definida como un aumento de la puntuación en la EDSS ≥ 2 puntos con respecto a la evaluación anterior, un 85 % en el estudio BN40898 (tiempo hasta recidiva grave confirmada durante el periodo doble ciego; HR = 0,15, IC del 95 %: 0,02 – 1,25; p = 0,0441) y un 79 % en el estudio BN40900 (HR = 0,21, IC del 95 %: 0,05 – 0,91; p = 0,0231), en comparación con placebo.

Variables secundarias principales

En los estudios BN40898 y BN40900 no se consiguió cambio en el dolor o la fatiga desde el inicio hasta la semana 24.

Extensión abierta

Los análisis de los datos a más largo plazo que incluyeron el periodo de extensión abierta (basándose en las recidivas tratadas con terapia de rescate) revelaron que el 58 % y el 73 % de los pacientes seropositivos para IgG anti-AQP4 tratados con satralizumab permanecían sin recidivas después de 120 semanas de tratamiento cuando satralizumab se administró como tratamiento en combinación o en monoterapia respectivamente.

Inmunogenicidad

En el estudio de fase III BN40898 (en combinación con TIS) y en el estudio de fase III BN40900 (en monoterapia), se observaron anticuerpos antifármaco (ADAs, por sus siglas en inglés) en el 41 % y el

71 % de los pacientes que recibieron satralizumab en el periodo doble ciego, respectivamente. Se desconoce la capacidad de los ADAs para neutralizar la unión de satralizumab.

La exposición fue menor en los pacientes con ADAs positivos, aunque los ADAs no tuvieron efecto alguno sobre la seguridad y tampoco un efecto claro sobre la eficacia ni sobre los marcadores farmacodinámicos indicativos de la unión a la diana.

El tratamiento con satralizumab produjo una reducción similar del riesgo de experimentar una recidiva confirmada en los pacientes de los estudios de fase III, independientemente de las distintas tasas de incidencia de ADAs entre estos estudios.

Población pediátrica

En el estudio BN40898 se incluyó a 7 pacientes adolescentes durante el periodo doble ciego. La media de edad de estos pacientes fue de 15,4 años y la mediana del peso de 79,6 kg. La mayoría era de sexo femenino (n=6). Cuatro pacientes eran caucásicos, 2 negros/afroamericanos y 1 asiático. Tres (42,9 %) pacientes adolescentes eran seropositivos para AQP4-IgG en la selección (2 del grupo de placebo y 1 del grupo de satralizumab). Durante el periodo doble ciego, 1 de los 3 adolescentes del grupo con placebo y 1 de los 4 adolescentes del grupo con satralizumab experimentaron una recidiva confirmada. Dado el reducido tamaño muestral, en este subgrupo no se calculó el cociente de riesgos de la variable primaria correspondiente al tiempo hasta la primera recidiva confirmada. En el periodo abierto del estudio se reclutaron otros dos pacientes adolescentes.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Enspryng en uno o más grupos de población pediátrica en el tratamiento del TENMO (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de satralizumab se ha caracterizado en voluntarios sanos tanto japoneses como caucásicos, y en pacientes con NMO y TENMO. La farmacocinética en pacientes con NMO y TENMO a la dosis recomendada se ha caracterizado mediante métodos de análisis de farmacocinética (FC) poblacional a partir de una base de datos de 154 pacientes.

La evolución temporal de la concentración de satralizumab en pacientes con NMO o TENMO se describió con exactitud por un modelo FC poblacional de dos compartimentos con eliminación lineal paralela y mediada por diana (Michaelis-Menten) y con absorción SC de primer orden. Se efectuó un ajuste alométrico de los parámetros de volumen y aclaramiento de satralizumab por peso corporal (a través de la función de potencia con un coeficiente de potencia fijo de 0,75 y 1 para los parámetros de aclaramiento y volumen respectivamente). Se demostró que el peso corporal era una covariable significativa, con un aumento del aclaramiento y el Vc en los pacientes con un peso de 123 kg (percentil 97,5 de la distribución del peso) del 71,3 % y del 105 %, respectivamente, en comparación con los pacientes de 60 kg.

La farmacocinética en situación de equilibrio se alcanzó después del periodo de carga (8 semanas), con los siguientes valores de Cmín, Cmáx y AUC (media [±DE]): Cmín: 19,7 (12,2) µg/ml, Cmáx: 31,5 (14,9) µg/ml y AUC: 737 (386) µg·ml/día.

Absorción

La constante de absorción de satralizumab fue de 0,0104/h, lo que equivale a una semivida de absorción de unos 3 días (66 horas) a la dosis recomendada (véase la sección 2.2). La biodisponibilidad fue alta (85,4 %).

Distribución

La distribución de satralizumab es bifásica. El volumen de distribución central fue de 3,46 l y el volumen de distribución periférico de 2,07 l. El aclaramiento intercompartimental fue de 14 ml/h.

Biotransformación

El metabolismo de satralizumab no se ha estudiado de manera directa, ya que los anticuerpos monoclonales se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

El aclaramiento total de satralizumab depende de la concentración. Se calcula que el aclaramiento lineal (que representa aproximadamente la mitad del aclaramiento total en situación de equilibrio a la dosis recomendada en pacientes con NMO y TENMO) es de 2,50 ml/h. La $t^{1/2}$ terminal asociada es de aproximadamente 30 días (intervalo 22-37 días) según los datos agrupados de los estudios de fase III.

Poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes adultos con NMO o TENMO revelaron que la edad, el sexo y la raza no ejercen una influencia relevante sobre la farmacocinética de satralizumab. Aunque el peso corporal influye en la farmacocinética de satralizumab, no se recomiendan ajustes de la dosis para ninguno de estos grupos demográficos.

Población pediátrica

Los datos obtenidos en 8 pacientes adolescentes [13-17 años] que recibieron la pauta posológica de adultos ponen de manifiesto que los parámetros de la FC poblacional de satralizumab no difieren significativamente de los de la población adulta. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos para investigar la FC de satralizumab en pacientes ≥ 65 años; sin embargo, los estudios clínicos BN40898 y BN40900 incluyeron pacientes con NMO o TENMO de entre 65 y 74 años.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la FC de satralizumab. No obstante, en los estudios de fase III participaron pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min y < 80 ml/min). De acuerdo con el análisis de FC poblacional, la insuficiencia renal no afecta a la FC de satralizumab, lo cual está en consonancia con los mecanismos conocidos de aclaramiento de satralizumab. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática sobre la FC de satralizumab (véase la sección 2.2).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad en roedores para determinar el potencial carcinogénico de satralizumab. En un estudio de toxicidad de 6 meses de duración en monos cynomolgus, no se observaron lesiones proliferativas.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para determinar el potencial mutagénico de satralizumab. No se prevé que los anticuerpos provoquen efectos en el ADN.

Toxicidad para la reproducción

La administración prenatal de satralizumab y la exposición posnatal a este en monos gestantes y su descendencia no provocó ningún efecto adverso para las madres, el desarrollo fetal, el desenlace del embarazo o la supervivencia, ni para el desarrollo de las crías, incluida la capacidad de aprendizaje.

Las concentraciones de satralizumab en la leche materna fueron muy bajas (<0,9 % de la concentración plasmática materna correspondiente).

Fertilidad

No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos con la administración a largo plazo de satralizumab en monos.

Síndrome de liberación de citocinas

Según lo observado en los estudios in vitro en sangre humana, el riesgo de liberación de citocinas proinflamatorias con satralizumab se considera bajo en términos de incidencia y elevación de las citocinas.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- * Histidina
- * Ácido aspártico
- * Arginina
- * Poloxámero 188
- * Agua para inyección

4.2 Incompatibilidades

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

4.3 Periodo de validez

24 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. No utilizar la jeringa si se ha congelado. Mantener siempre la jeringa seca.

Conservar la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

Si se conserva en el embalaje exterior y sin abrir, la jeringa puede permanecer fuera de la nevera, por debajo de 30 °C durante un único periodo de 8 días como máximo. Una vez conservado a temperatura ambiente, el medicamento no se debe volver a guardar en el frigorífico y se debe utilizar o desechar.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa prellenada (polímero) con aguja de acero inoxidable incorporada, provista de un protector de aguja rígido de polipropileno y caucho butílico clorado y sellada con un émbolo con tapón de caucho butílico clorado. La jeringa prellenada está etiquetada y dotada de un protector de aguja automático, un vástago del émbolo y alas de sujeción extendidas.

Tamaño de envase de 1 JPC.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar el envase de la nevera, se debe abrir el precinto y extraer con cuidado la JPC sujetándola por el cilindro. Es importante esperar 30 minutos para que la JPC alcance la temperatura ambiente antes de iniciar el proceso de administración.

El medicamento no debe utilizarse si el líquido está turbio, presenta algún cambio de color o contiene partículas visibles, ni tampoco si alguna parte de la JPC parece dañada.

La inyección debe realizarse inmediatamente después de quitar el capuchón de la aguja y antes de 5 minutos para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa prellenada no se utiliza en el plazo de 5 minutos después de haber quitado el capuchón, es necesario desecharla en un recipiente resistente a la perforación y utilizar una nueva.

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

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Febrero 2023

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
--