

Enspryng

▼ M R EF

Roche

Roche

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 120 mg
(Färglös till lätt gulaktig lösning)

Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare

Aktiv substans:

Satralizumab

ATC-kod:

L04AC19

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 26 juli 2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Enspryng är indicerat som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling för behandling av neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som är anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) seropositiva (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Behandlingen bör initieras under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av neuromyelitis optica (NMO) eller neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD).

Dosering

Enspryng kan användas som monoterapi eller i kombination med orala kortikosteroider (OK), azatioprin (AZA) eller mykofenolatmofetil (MMF) (se avsnitt Farmakodynamik). Doseringen för ungdomar ≥ 12 år med en kroppsvikt ≥ 40 kg och vuxna patienter är densamma.

Laddningsdoser

Den rekommenderade laddningsdosen är 120 mg subkutan injektion varannan vecka för de första tre administrationerna (första dosen vid vecka 0, andra dosen vid vecka 2 och en tredje dos vid vecka 4).

Underhållsdoser

Den rekommenderade underhållsdosen är 120 mg subkutan injektion var fjärde vecka.

Behandlingsduration

Enspryng är avsett för långtidsbehandling.

Försenade eller missade doser

Om en injektion missas av annan anledning än förhöjda leverenzymmer, bör den ges så som beskrivs i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dosering vid försenade eller missade doser

Senast administrerade dos	Rekommenderad dosering för försenad dos eller missad dos
En missad laddningsdos eller mindre än 8 veckor under underhållsperioden.	Den rekommenderade dosen ska ges så snart som möjligt utan fördröjning till nästa planerade dos. <u>Laddningsdosperioden</u> Om den andra laddningsdosen blir försenad eller missas så ska denna dos ges så snart som möjligt och den tredje och sista laddningsdosen 2 veckor senare. Om den tredje laddningsdosen blir försenad eller missas så ska denna dos ges så snart som möjligt och den första underhållsdosen 4 veckor senare. <u>Underhållsperioden</u> Efter att den försenad eller missad dos är administrerad, så ska doseringsschemat återställas till var fjärde vecka.
8 veckor till mindre än 12 veckor	Den rekommenderade dosen ska ges vid 0*, 2 veckor och följt av var 4:e vecka därefter.
12 veckor eller längre	Den rekommenderade dosen ska ges vid 0*, 2, 4 veckor och följt av var 4:e vecka därefter.

Senast administrerade dos	Rekommenderad dosering för försenad dos eller missad dos
* "0 veckor" refererar till tid när första dosen administreras efter den missade dosen.	

Råd för dosmodifiering vid leverenzymavvikelse

Om alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) är förhöjt $> 5 \times$ övre gränsen för normalvärdet (ULN) och associerad med en förhöjning av bilirubin måste behandlingen sättas ut permanent, återinsättande rekommenderas inte.

Om förhöjningen av ALAT eller ASAT är $> 5 \times$ ULN och inte är associerad med förhöjt bilirubin, bör behandlingen sättas ut. Behandlingen kan sättas in igen i en dos på 120 mg subkutan injektion var fjärde vecka när ASAT- och ALAT-nivåerna har återgått till normalvärden och baserat på utvärdering av nyttan mot risken med behandlingen hos patienten. Om behandlingen återupptas ska levervärdena följas noggrant och vid eventuell stegring av ALAT/ASAT och/eller bilirubinvärden ska behandlingen sättas ut, och återinsättande rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Tabell 2: Rekommenderad dos vid återinsättande efter förhöjda leverenzym

Senast administrerade dos	Rekommenderad dos vid återinsättande av behandling
Mindre än 12 veckor	Behandlingen ska återinsättas med rekommenderad dos och ges var 4:e vecka.
12 veckor eller längre	Behandlingen ska återinsättas med rekommenderad dos och ges vid vecka 0*, 2, 4, följt av var 4:e vecka därefter.
* "0 veckor" refererar till tid när första dosen administrerades efter behandlingens återstart.	

Råd för dosmodifiering vid neutropeni

Om antalet neutrofiler är under $1,0 \times 10^9/l$ och detta bekräftas med upprepat test, ska behandlingen avbrytas tills antalet neutrofiler är $> 1,0 \times 10^9/l$.

Råd för dosmodifiering vid låga trombocyter

Vid trombocytvärde under $75 \times 10^9/l$ och detta bekräftas med upprepat test, ska behandlingen sättas ut tills trombocytvärdet är $\geq 75 \times 10^9/l$.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Doseringen hos ungdomar ≥ 12 år med en kroppsvikt ≥ 40 kg är samma som för vuxna (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik). Säkerheten och effekten av satralizumab på barn med en kroppsvikt < 40 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter ≥ 65 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för satralizumab har inte formellt studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Inga dosjusteringar rekommenderas för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för satralizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt Farmakokinetik).

Förhöjda värden av leverenzymmer har observerats under behandling med satralizumab (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar). För dosjustering, se ovan avsnitt "Råd för dosmodifiering vid leverenzymavvikelse".

Administreringssätt

Satralizumab 120 mg administreras som en subkutan injektion med en förfylld spruta. Det totala innehållet (1 ml) i den förfyllda sprutan ska administreras.

De rekommenderade injektionsställena är buken och låren. Injektionsställena ska varieras och injektionerna ska aldrig ges i födelsemärken, ärr eller områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller skadad.

Utförliga anvisningar för administration av satralizumab finns i slutet av bipacksedeln.

Administration av patienten eller en anhörig/vårdare

Den första injektionen måste göras under övervakning av kvalificerad vårdpersonal.

Efter adekvat utbildning avseende förberedelser och korrekt injiceringsteknik kan en vuxen patient/anhörig/vårdare administrera alla övriga doser av satralizumab i hemmet om läkaren bedömt att detta är lämpligt och att vuxen patient/anhörig/vårdare har rätt injiceringsteknik.

Patienter eller anhörig/vårdare ska omedelbart söka medicinsk hjälp om patienten utvecklar några symtom på allvarliga allergiska reaktioner och bör kontrollera med sin läkare huruvida behandlingen kan fortsätta eller inte.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Administrering av satralizumab ska avvaktas hos patienter med en aktiv infektion tills infektionen har läkt ut (se avsnitt Dosering).

Vaksamhet för att tidigt upptäcka allvarliga infektioner rekommenderas för patienter som behandlas med satralizumab. Behandlingen ska senareläggas om patienten utvecklar någon allvarlig eller opportunistisk infektion och lämplig behandling ska sättas in under fortsatt övervakning. Patienten ska uppmanas att tidigt söka medicinsk vård om tecken och symtom på infektion uppstår för att möjliggöra tidiga diagnoser på infektioner. Patienten ska föras med ett patientkort.

Vaccinationer

Levande och levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med satralizumab eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts. Intervallet mellan vaccinationer med levande vacciner och initiering av satralizumab-behandling ska ske i enlighet med aktuella vaccinationsriktlinjer för immunmodulerande eller immunhämmande medel.

Det finns inga tillgängliga data avseende effekt av vaccinationer hos patienter som får satralizumab. Det rekommenderas att alla patienters immuniseringar hålls uppdaterade i överensstämmelse med gällande riktlinjer för immunisering innan behandling med satralizumab påbörjas.

Leverenzym

Milda och måttliga förhöjningar av levertransaminaser har observerats vid satralizumab-behandling. De flesta förhöjningarna var under 5 x ULN, (se avsnitt Biverkningar).

Nivåerna av ALAT och ASAT bör övervakas var fjärde vecka under de tre första månaderna med behandling, sedan var tredje månad under ett års tid och därefter när det är kliniskt indicerat.

Behandling med satralizumab ska sättas ut hos patienter med ALAT eller ASAT > 5 x ULN (se avsnitt Dosering).

Neutrofilantal

Minskning i antalet neutrofiler har inträffat efter behandling med satralizumab (se avsnitt Biverkningar). Antalet neutrofiler bör monitoreras 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och därefter enligt klinisk bedömning. För rekommenderat dosavbrott, se avsnitt Dosering.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Farmakokinetiska populationsanalyser visade ingen effekt av azatioprin (AZA), orala kortikosteroider eller mykofenolat mofetil (MMF) på clearance för Enspryg.

Både *in vitro*- och *in vivo*-studier har visat att uttrycket av specifika hepatiska CYP450-enzym (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4) hämmas av cytokiner såsom IL-6.

Därför bör försiktighet iakttas när man påbörjar eller avslutar behandling med Enspryg hos patienter som också får substrat av CYP450 3A4, 1A2, 2C9 eller 2C19, särskilt de med ett smalt terapeutiskt index (såsom warfarin, karbamazepin, fenytoin och teofyllin) och vid behov behöva doserjusteras.

Med tanke på den långa halveringstiden för satralizumab kan effekten kvarstå i flera veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data gällande behandling med satralizumab hos gravida kvinnor. Studier hos apor indikerar inga skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika behandling med satralizumab under graviditet.

Amning

Det är inte känt huruvida satralizumab utsöndras i human bröstmjolk. Det är känt att humant IgG utsöndras i bröstmjolk under de första dagarna efter födseln, vilket minskar till låga koncentrationer kort därefter. Följaktligen kan en risk för att amma spädbarn inte uteslutas under denna korta period. Därefter ska behandling med Enspryg under amning endast övervägas om kliniskt nödvändigt.

Fertilitet

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekten av satralizumab på human fertilitet. Djurstudier har inte visat på någon försämring av manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Satralizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De mest rapporterade biverkningarna som inträffade var huvudvärk (19,2 %), artralgi (13,5 %), lågt antal vita blodkroppar (13,5 %), hyperlipidemi (13,5 %) och injektionsrelaterade reaktioner (12,5 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 3 sammanfattar de biverkningar som har rapporterats i samband med användning av satralizumab som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling vid kliniska prövningar.

Biverkningar från kliniska studier presenteras i tabell 3 enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Biverkningar presenteras som antal biverkningar per 100 patientår och med frekvensangivelser. De motsvarande frekvenskategorierna för varje biverkning baseras på frekvensangivelser och följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000) och mycket sällsynta (< 1/10 000).

Tabell 3: Biverkningar

Organklass	Frekvens	
	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet		Hypofibrinogenemi
Metabolism och nutrition	Hyperlipidemi	
Psykiska störningar		Insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän
Hjärtat		Bradykardi
Blodkärl		Hypertoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Allergisk rinit
Magtarmkanalen		Gastrit
Hud och subkutan vävnad		Utslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Muskuloskeletal stelhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Injektionsrelaterade reaktioner	Perifera ödem
Undersökningar	Minskning av vita blodkroppar	Minskning i antal neutrofiler, minskning i antal trombocyter,

Organklass	Frekvens	
	Mycket vanliga	Vanliga
		förhöjning av transaminaser, förhöjning av bilirubin i blodet, viktökning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Injektionsrelaterade reaktioner (IRR)

Injektionsrelaterade reaktioner som rapporterades hos patienter som behandlades med satralizumab var huvudsakligen milda till måttliga och de flesta inträffade inom 24 timmar efter injektionen. De vanligaste rapporterade systemiska symtomen var diarré och huvudvärk. De vanligaste rapporterade lokala injektionsrelaterade reaktionerna var rodnad, erytem, klåda, utslag och smärta.

Kroppsvikt

I den dubbelblinda behandlingsperioden observerades en viktökning med $\geq 15\%$ från behandlingsstart hos 3,8% av patienterna som behandlades med satralizumab (monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling) jämfört mot 2,7 % av patienterna som fick placebo (eller plus immunsuppressiv behandling).

Laboratorieavvikelser

Neutrofiler

I den dubbelblinda behandlingsperioden observerades sänkta nivåer av neutrofiler hos 31,7 % av patienterna som behandlades med satralizumab (i monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling) jämfört med 21,6 % av patienterna som fick placebo (eller placebo tillsammans med immunsuppressiv behandling). Den övervägande delen av sänkta neutrofilnivåer var av övergående eller intermittent karaktär.

9,6 % av patienterna som fick satralizumab hade neutrofilnivåer som låg under 1×10^9 celler/l jämfört med 5,4 % i placebogruppen (eller gruppen som fick placebo plus immunsuppressiv behandling).

Trombocyter

I den dubbelblinda behandlingsperioden förekom minskningar i antalet trombocyter (under $150 \times 10^9/l$) hos 24 % av patienterna som stod på satralizumab (i monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling) jämfört med 9,5 % hos patienterna som fick placebo eller placebo plus immunsuppressiv behandling. De minskade nivåerna av trombocyter kunde inte kopplas till några fall med blödningar.

Trombocytreduktionerna var till övervägande del av övergående natur och inte lägre än 75×10^9 celler/l.

Leverenzym

I den dubbelblinda behandlingsperioden förekom förhöjda ALAT- och ASAT-värden hos 27,9 % respektive 18,3 % av patienterna som behandlades med satralizumab (i monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling) jämfört med 12,2 % respektive 13,5 % hos patienterna som fick placebo eller placebo plus immunsuppressiv behandling. Den övervägande delen av förhöjningarna låg under 3x ULN, var av övergående natur och upphörde utan att behandlingen med satralizumab behövde avbrytas.

Ökning av ALAT eller ASAT till $> 3x$ ULN förekom hos 2,9 % respektive 1,9 % av patienterna som behandlades med satralizumab (i monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling). Dessa förhöjningar var inte associerade med ökning av totalt bilirubin.

Ökning av ALAT över 5x ULN observerades 4 veckor efter initiering av behandling hos en patient (1 %) som fick satralizumab i kombination med immunsuppressiv behandling, värdet normaliserades efter utsättning

av satralizumab och behandlingen sattes inte in igen hos denna patient (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Lipidparametrar

I den dubbelblinda behandlingsperioden uppvisade 10,6 % av patienterna som fick satralizumab (i monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv behandling) förhöjningar av total kolesterol till över 7,75 mmol/l jämfört med 1,4 % av patienterna som fick placebo (eller placebo plus immunsuppressiv behandling). I gruppen som behandlades med satralizumab uppvisade 20,2 % av patienterna förhöjda triglycerider till nivåer över 3,42 mmol/l jämfört med 10,8 % av patienterna behandlade med placebo.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt med satralizumab har studerats på 9 barn ≥ 12 års ålder. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn från 12 års ålder förväntas vara desamma som för vuxna individer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Vid händelse av en överdosering ska patienten övervakas noggrant, behandlas symtomatiskt och stödjande insatser ska sättas in vid behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Satralizumab är en rekombinant humaniserad immunoglobulin G2 (IgG2) monoklonal antikropp som binder till lösliga och membranbunden human IL-6-receptor (IL-6R) och förhindrar därigenom den fortsatta IL-6 signaleringen genom dessa receptorer.

IL-6-nivåerna är förhöjda i cerebrospinalvätska och serum hos patienter med NMO och NMOSD under perioder av sjukdomsaktivitet. Effekten av IL-6 tros vara inblandad i patogenesen hos NMO och NMOSD, däribland aktivering av B-celler, differentiering av B-celler till plasmablastar och i produktionen av patologiska autoantikroppar, t.ex. mot AQP4, ett vattenkanalprotein som huvudsakligen uttrycks av astrocyter i centrala nervsystemet (CNS), aktivering och differentiering av Th17-celler, inhibering av regulatoriska T-celler och förändringar i blod-hjärn-barriärens permeabilitet.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier med satralizumab vid NMO och NMOSD observerades sänkta nivåer av C-reaktivt protein (CRP), fibrinogen och komplementproteiner (C3, C4 och CH50).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för satralizumab har utvärderats i två pivotala kliniska fas III-studier hos patienter med NMOSD (diagnostiserade som AQP4-IgG seropositiva eller seronegativa NMO [kriterier enligt Wingerchuck, 2006] eller som AQP4-IgG seropositiva NMOSD [kriterier enligt Wingerchuck 2007]).

Studie BN40898 inkluderade vuxna och unga NMOSD-patienter i åldrarna 12-74 år med stabil immunsuppressiv behandling, med minst 2 skov under de senaste 2 åren före screening (med minst ett skov inom 12 månader före screening) och med EDSS (Expanded Disability Status Scale) på 0 till 6,5. Studie BN40900 inkluderade vuxna patienter i åldrarna 18-74 år utan immunsuppressiv bakgrundsbehandling, med minst 1 skov eller en första attack under de senaste 12 månaderna före screening och EDSS på 0 till 6,5.

Båda studier inkluderade ungefär 30 % AQP4-IgG-seronegativa NMO-patienter.

Effekten i båda studierna utvärderades baserat på tid till första skovet, bedömt av en oberoende kommitté för kliniska effektmått (CEC), med skov definierat som fördefinierad försämring enligt EDSS-skalan (Expanded Disability Status Scale) och FSS-skalan (functional system score), utvärdering genomfördes inom 7 dagar efter att patienten rapporterade symtom (bedömt skov).

Studie BN40898 (även känd som SA-307/G eller SakuraSky)

Studie BN40898 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie för att utvärdera effekten av satralizumab i kombination med stabil immunsuppressiv behandling (orala kortikosteroider upp till 15 mg/dag [prednisolonekvivalent], AZA upp till 3 mg/kg/dag; eller MMF upp till 3000 mg/dag; ungdomar fick ha en kombination av AZA och orala kortikosteroider eller MMF och orala kortikosteroider). Den dubbelblindade delen av studien innefattade 83 AQP4-IgG-seropositiva och seronegativa patienter (76 vuxna och 7 ungdomar). Patienterna fick de första tre doserna av satralizumab 120 mg eller motsvarande placebo som subkutana injektioner i områden på buken eller låren varannan vecka under de första 4 veckorna och därefter en gång var fjärde vecka.

Studiedesign och karakteristika vid behandlingsstart hos studiepopulationen presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Studiedesign och karakteristika vid behandlingsstart för AQP4-IgG seropositiva patienter för studie BN40898

Studienamn	Studie BN40898 (AQP4-IgG seropositiv: n=55; ITT*: n=83)	
Studiedesign		
Studiepopulation	Ungdomar och vuxna patienter med NMO eller NMOSD behandlade med stabil immunsuppressiv behandling Ålder 12-74 år, ≥ 2 skov under de senaste två åren före screening (med minst ett skov under de senaste 12 månaderna före screening), EDSS på 0 till 6,5	
Studieduration för effektivitetsutvärdering	Händelsedriven** (26 bedömda skov) Uppföljningstid i median: satralizumab 139,4 veckor, placebo 40,2 veckor (i ITT: 115,1 veckor respektive 42,5 veckor)	
Behandlingsgrupper, i 1:1 randomisering	Grupp A: satralizumab 120 mg subkutant Grupp B: placebo	
Baselinekarakteristika- av AQP4-IgG seropositiva patienter	Satralizumab + immunsuppressiv behandling (n=27)	Placebo + immunsuppressiv behandling (n=28)
Diagnos, n (%): NMO	19 (70,4)	14 (50,0)

Studienamn	Studie BN40898 (AQP4-IgG seropositiv: n=55; ITT*: n=83)	
Studiedesign		
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Medelålder i år (SD) (Min-Max)	44,4 (15,7) (13-73)	43,4 (12,9) (14-65)
Äldre (≥65 år), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Ungdomar (≥12 till <18 år), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Könsfördelning, n (%) män/n (%) kvinnor	0/27 (100)	0/28 (100)
Immunsuppressiv behandling, n (%):		
Orala kortikosteroider (OK)	14 (51.9)	13 (46.4)
Azatioprin (AZA)	11 (40.7)	11 (39.3)
Mykofenolatmofetil (MMF)	1 (3.7)	3 (10.7)
AZA+OK***	0	0
MMF+OK***	1 (3.7)	1 (3.6)
*Intention-To-Treat ITT) ** Patienter som fick behandling för skov (som ej var bekräftat) tilläts gå med i den öppna förlängningsdelen av studien (open-label extension) och exkluderades från den primära effektanalysen. ***Kombination är tillåten för ungdomar		

Studie BN40900 (även känd som SA-309JG eller SAKuraStar)

Studie BN40900 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie för att utvärdera effekten av satralizumab i monoterapi jämfört med placebo. Studien inkluderade 95 AQP4-IgG-seropositiva och seronegativa vuxna patienter. Patienterna fick de första 3 doserna av 120 mg satralizumab eller matchande placebo genom subkutan injektion i områden på buken eller låren varannan vecka under de första 4 veckorna och därefter var fjärde vecka.

Studiedesign och karakteristika vid behandlingsstart hos studiepopulationen presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Studiedesign och karakteristika vid behandlingsstart hos AQP4-IgG seropositiva patienter för studie BN40900

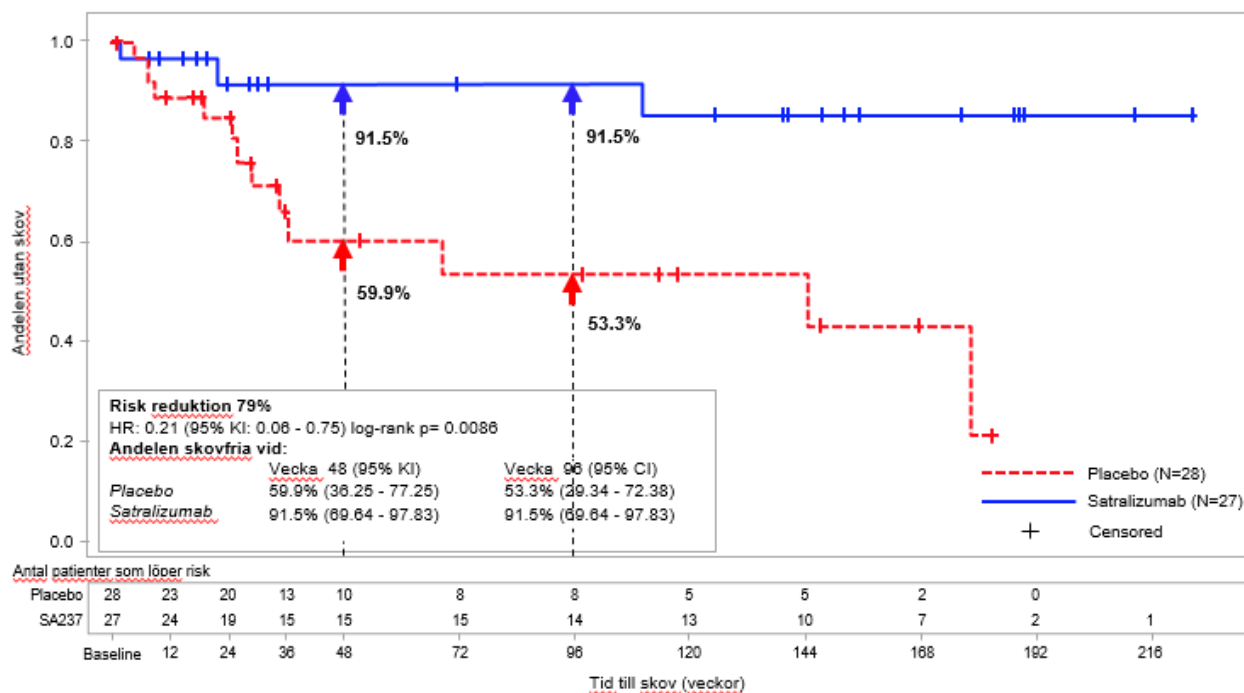
Studienamn	Studie BN40900 (AQP4-IgG seropositiva n=64; ITT*: n=95)
Studiedesign	
Studiepopulation	Vuxna patienter med NMO eller NMOSD Ålder 18-74 år, ≥ 1 skov eller en första attack under de senaste 12 månaderna före screening, EDSS på 0 till 6,5. Patienterna hade antingen fått förebyggande behandling mot skov för NMOSD eller så var de behandlingsnaiva.
Studielängd för effektutvärdering	Händelsedriven (44 bedömda skov eller 1,5 år efter datumet för randomisering av den sist inkluderade patienten, beroende på vad som inträffar först) Uppföljningstid i median: satralizumab 96,7 veckor, placebo 60,1 veckor (i ITT: 95,4 veckor respektive 60,5 veckor)

Studienamn	Studie BN40900 (AQP4-IgG seropositiva n=64; ITT*: n=95)	
Studiedesign		
Behandlingsgrupper, i 2:1 randomi sering	Monoterapi: Grupp A: satralizumab 120 mg subkutan Grupp B: placebo	
Baselinekaraktersistika av AQP4-IgG seropositiva patienter	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Diagnos, n (%):		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
NMOSD	15 (36,6)	8 (34,8)
Medelålder i år (SD) (Min-Max)	46,0 (12,0) (22-70)	40,1 (11,5) (20-56)
Äldre (≥65 år), n (%)	1 (2,4)	0
Könsfördelning, n (%) män/n (%) kvinnor	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)
* Intention-To-Treat (ITT)		

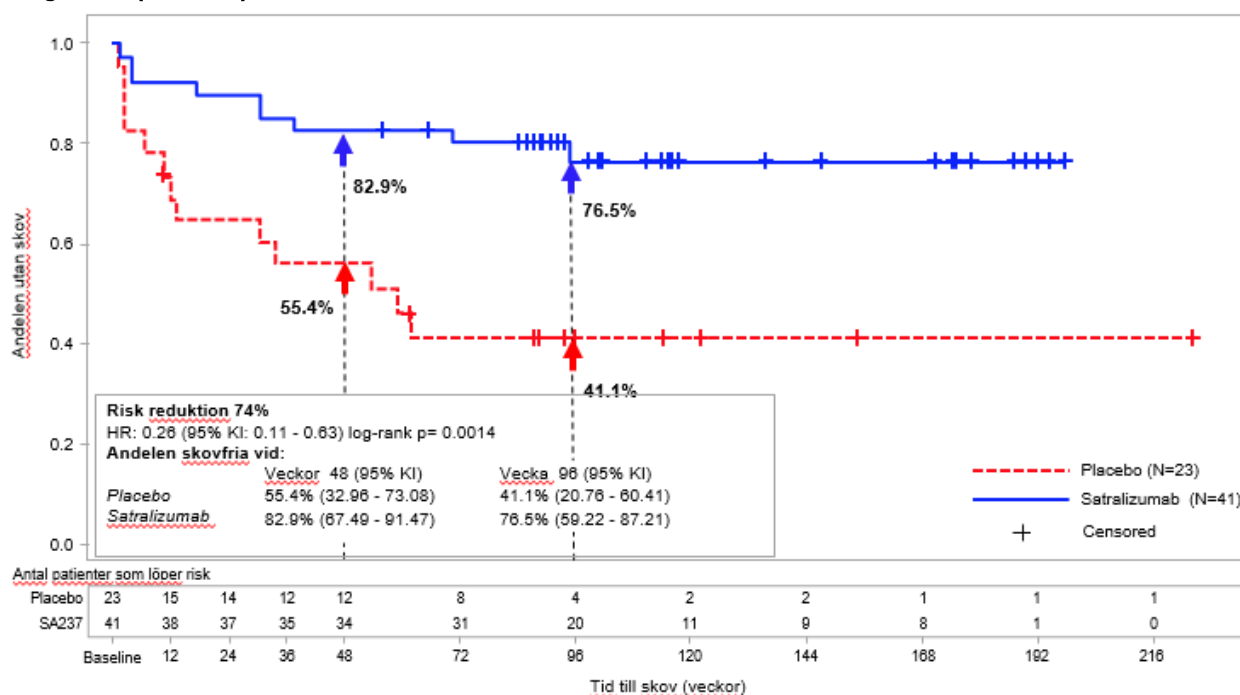
Primär effekt

Hos AQP4-IgG seropositiva patienter reducerades den relativa risken för att drabbas av ett bekräftat skov i studie BN40898 med 79 % (Hazard Ratio, HR [95 % KI]: 0,21 [0,06-0,75]) och i studie BN40900 med 74 % (HR [95 % KI]: 0,26 [0,11-0,63]) (se figur 1 och 2). När data från studierna BN40898 och BN40900 poolades ledde behandling med satralizumab, med eller utan immunsuppressiv behandling, till en total riskreduktion på 75 % (HR [95 % KI]: 0,25 [0,12-0,50]) hos AQP4-IgG seropositiva patienter. Vid 48 veckor förblev 85,7% av de satralizumab-behandlade patienterna som var AQP4-IgG seropositiva bedömda som fortsatt fria från skov vid kombinationsbehandling med IST eller vid monoterapi jämfört mot 58,7% i placebogruppen. Efter 96 veckor förblev 81,4% av satralizumab-behandlade AQP4-IgG seropositiva patienter bedömda som skovfria vid behandling i kombination med IST eller som monoterapi jämfört mot 47,2% i placebogruppen. Effekten var inte signifikant hos de AQP4-IgG seronegativa patienterna.

Figur 1: Studie BN40898- Tid till första bekräftade skov under den dubbelblinda perioden hos AQP4-IgG-seropositiva patienter



Figur 2: Studie BN40900- Tid till första bekräftade skov under den dubbelblinda perioden hos AQP4-IgG-seropositiva patienter



Behandling med satralizumab hos seropositiva AQP4-IgG-patienter minskade den årliga frekvensen av bedömda skov (ARR) med 88% (rate ratio [RR]=0,122, 95% KI: 0,027 - 0,546; p=0,0039) i studie BN40898 och 90% (RR=0,096, 95% KI: 0,020 - 0,473; p= 0,0086) i studie BN40900 jämfört med placebo-behandling.

Jämfört med placebobehandlade patienter minskade behovet av undsättande behandling (t.ex. kortikosteroider, intravenöst immunoglobulin och/eller aferes [inklusive plasmaferes eller plasmautbyte]) för satralizumab-behandlade AQP4-IgG seropositiva patienter med 61% (odds ratio [OR]= 0,3930, 95% KI: 0,1343 -1,1502; p=0,0883) i studie BN40898 och med 74% (OR = 0,2617, 95% KI: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) i studie BN40900.

Behandling med satralizumab hos AQP4-IgG seropositiva patienter minskade risken för att drabbas av ett allvarligt skov, definierat som en ökning av EDSS $\geq$ 2 poäng jämfört med den tidigare EDSS-bedömningen,

med 85% (tid till svåra bekräftade skov under den dubbelblinda perioden; HR=0,15, 95% KI: 0,02 - 1,25; p=0,0441) i Studie BN40898 och med 79% (HR=0,21, 95% KI: 0,05 - 0,91; p=0,0231) i studie BN40900 jämfört med placebo-behandling.

Huvudsakliga sekundära effektmått

Förändring från baseline till vecka 24 för smärta eller trötthet (fatigue) uppnåddes inte i studie BN40898 och BN40900.

Öppen förlängningsfas

Analyser av data på längre sikt från den öppna förlängningsfasen (baserat på skov som behandlats med undsättande behandling) visade att 58% och 73% av seropositiva AQP4-IgG-patienter behandlade med satralizumab förblev fria från skov efter 120 veckors behandling, då satralizumab administrerades som tilläggsbehandling respektive som monoterapi.

Immunogenicitet

I fas III-studien BN40898 (i kombination med immunsuppressiv behandling) och i fas III studien BN40900 (i monoterapi) observerades antikroppar mot läkemedlet (anti-drug-antibodies; ADAs) hos 41 % respektive 71 % av patienterna som fick satralizumab under den dubbelblinda perioden. Det är inte känt om dessa antikroppar mot läkemedlet kan neutralisera satralizumab-bindning.

Exponering var lägre hos patienter med ADA, men detta påverkade inte säkerheten och man såg ingen tydlig påverkan på effekt eller på farmakodynamiska markörer som indikerar interaktion med målmolekylen.

Behandling med satralizumab ledde till en liknande riskreduktion för att drabbas av ett bekräftat skov hos patienter i fas III studierna trots olika nivåer av antikroppar mot läkemedlet i dessa studier.

Pediatrisk population

I studie BN40898 inkluderades 7 unga patienter under den dubbelblinda perioden. Medelålder var 15,4 år och median-kroppsvikten var 79,6 kg. Majoriteten var kvinnor (n=6). Fyra patienter var kaukasiska, två var färgade/afroamerikanska och en patient var asiatisk. Tre (42,9%) unga patienter var AQP4-IgG-seropositiva vid screening (2 i placebogruppen och 1 i satralizumab-gruppen). Under den dubbelblinda perioden drabbades 1 av 3 unga patienter i placebogruppen och 1 av 4 unga patienter i satralizumab-gruppen av ett bekräftat skov. På grund av gruppens låga antal kunde hazard ratio för det primära effektmåttet tid till första bekräftade skov inte beräknas. Ytterligare två yngre patienter var inkluderade i den öppna perioden av studien.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Enspryng för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för NMOSD (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

De farmakokinetiska egenskaperna hos satralizumab har karaktäriserats hos både japanska och kaukasiska friska frivilliga och hos NMO- och NMOSD-patienter. Farmakokinetiken hos NMO- och NMOSD-patienter som behandlades med den rekommenderade dosen karaktäriserades med användning av populationsfarmakokinetiska analysmetoder baserat på en databas med 154 patienters resultat.

Koncentrations-tidsförloppet för satralizumab hos patienter med NMO eller NMOSD beskrevs bäst med en populationsfarmakokinetisk, två-kompartimentmodell med parallellt linjär och målmedierad

(Michaelis-Menten) eliminering och första ordningens subkutan absorption. Satralizumab-parametrar för clearance och distributionsvolym var allometriskt relaterade till kroppsvikt med hjälp av en power-funktion (med fixerad exponent på 0,75 för clearance respektive 1 för distributionsvolym). Kroppsvikt var en signifikant kovariat där clearance och V_c för patienter som väger 123 kg (97,5 percentilen för viktfordelningen) ökar med 71,3% respektive 105 % jämfört med en patient som väger 60 kg.

Steady state-farmokinetik uppnåddes efter laddningsperioden (8 veckor) för C_{min} , C_{max} , och AUC enligt följande medelvärde ($\pm$ SD): C_{min} : 19,7 (12,2) mikrogram/ml, C_{max} : 31,5 (14,9) mikrogram/ml och AUC: 737 (386) mikrogram/ml/dag.

Absorption

Absorptionshastighetskonstanten för satralizumab var 0,0104 /tim vilket motsvarar en absorptionshalveringstid på ungefär 3 dagar (66 timmar) vid rekommenderad dos (se avsnitt Dosering). Biotillgängligheten var hög (85,4%).

Distribution

Satralizumab genomgår bifasisk distribution. Den centrala distributionsvolymen var 3,46 l, den perifera distributionsvolymen var 2,07 l (95% KI: 1,78-2,59). Inter-kompartiment clearance var 14 ml/tim.

Metabolism

Satralizumabs metabolism har inte studerats specifikt, då monoklonala antikroppar huvudsakligen elimineras genom katabolism.

Eliminering

Total clearance av satralizumab är koncentrationsberoende. Linjär clearance (vilket står för ungefär hälften av totala clearance vid steady state med användning av den rekommenderade dosen hos NMO- och NMOSD-patienter) uppskattas till 2,50 ml/tim. Den associerade terminala halveringstiden $T_{1/2}$ är ungefär 30 dagar (intervall 22-37 dagar) baserat på poolade data från fas III-studier.

Särskilda populationer

Populationsfarmakokinetiska analyser hos vuxna patienter med NMO eller NMOSD visade att ålder, kön, och biologisk ras inte på något meningsfullt sätt påverkar satralizumabs farmakokinetik. Trots att kroppsvikt påverkade farmakokinetiken för satralizumab rekommenderas inga dosjusteringar för någon av dessa demografiska variabler.

Pediatrisk population

Data som erhöles från 8 unga patienter [13-17 års ålder] som fick samma dosregim som vuxna visar att farmakokinetiska populationsparametrar för satralizumab inte signifikant skiljer sig från de i den vuxna populationen. Därför är inga dosjusteringar nödvändiga.

Äldre

Inga studier specifikt inriktade på äldre patienter har utförts för att undersöka farmakokinetik hos patienter ≥ 65 år. Patienter med NMO eller NMOSD i ålder mellan 65 och 74 års ålder var emellertid inkluderade i de kliniska studierna BN40898 och BN40900.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella studier av effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos satralizumab har utförts. Patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min < 80 ml/min) inkluderades i fas III-studierna. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser är det ingen påverkan på njurfunktion på

farmakokinetiken av satralizumab, vilket är i linje med de kända mekanismerna för clearance för satralizumab och följaktligen krävs ingen dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier av effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos satralizumab har utförts (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts i gnagare för att fastställa satralizumabs karcinogena potential. I en 6 månaders toxicitetsstudie på cynomolgusapor observerades inga proliferativa lesioner.

Genotoxicitet

Inga studier för att fastställa satralizumabs mutagena potential har utförts. Antikroppar förväntas inte orsaka skador på DNA.

Reproduktionstoxicitet

Prenatal behandling och postnatal exponering med satralizumab i dräktiga apor och deras avkomma orsakade inga biverkningar hos moderdjuren, eller avseende fetal utveckling, utfallet av dräktigheten, avkommans överlevnad, utveckling eller inlärningsförmåga.

Koncentrationen av satralizumab i bröstmjolk var mycket låg (< 0,9% av de motsvarande plasmanivåerna hos moderdjuret).

Fertilitet

Inga effekter på reproduktiva organ hos hanar eller honor observerades vid kronisk behandling med satralizumab hos apor.

Cytokinfrisättningssyndrom

Baserat på *in vitro* studier med humant blod, är risken för frisättning av proinflammatoriska cytokiner vid behandling med satralizumab låg när det gäller förekomst och ökning av cytokiner.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En förfylld spruta innehåller 120 mg satralizumab i 1ml lösning.

Satralizumab är framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Histidin

Asparaginsyra

Arginin

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Satralizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Använd inte sprutan om den har varit fryst. Förvara alltid sprutan torrt.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Öppnad och förvarad i ytterförpackning kan sprutan förvaras utanför kylskåp i en sammanhängande period upp till 8 dagar i rumstemperatur som inte överstiger 30°C. Efter förvaring i rumstemperatur ska läkemedlet inte läggas tillbaka i kylskåpet utan ska användas eller kasseras.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Efter att kartongen har tagits ut ur kylskåpet, ska den förseglade kartongen öppnas och den förfyllda sprutan försiktigt lyftas ut ur kartongen genom att hålla i sprutans kolv. Det är viktigt att låta den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur genom att vänta i 30 minuter innan administrationsprocessen inleds.

Läkemedlet ska inte användas om lösningen är grumlig, missfärgad, innehåller synliga partiklar eller om någon del av den förfyllda sprutan verkar vara skadad.

Injektionen skall ges direkt efter att nålhylsan har tagits av dock som längst inom 5 minuter för att förhindra att läkemedlet torkar in och sätter igen nålen. Om den förfyllda sprutan inte används inom 5 minuter efter att nålhylsan har tagits av måste den slängas i en behållare för skärande och stickande avfall och en ny förfylld spruta måste användas istället.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 120 mg Färglös till lätt gulaktig lösning
1 styck förfylld spruta (fri prissättning), EF