

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENSPRYNG 120 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kullanıma hazır enjektör (PFS) 1 ml'de 120 mg satralizumab içerir.

Satralizumab, rekombinant DNA teknolojisi yoluyla (pH'a bağlı bir bağlanma teknolojisi dahil) Çin hamsteri over hücreleriyle üretilen bir rekombinant hümanize immunoglobulin G2 (IgG2) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyon çözeltisi

Renksiz ila hafif sarımsı sıvı. Çözeltinin pH değeri yaklaşık 6,0 ve ozmolalite değeri yaklaşık 310 mOsm/kg.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ENSPRYNG, erişkin ve 12 yaşından itibaren adolesan hastalarda anti-AQP4 antikor pozitif NMOSB (Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları) tedavisi için monoterapi olarak veya immünosupresif tedavi ile kombine kullanıma endikedir. (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi nöromiyelitis optika (NMO) veya NMOSB tedavisinde deneyimli bir doktorun gözetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji

ENSPRYNG, monoterapi olarak veya oral kortikosteroidler (OC), azatioprin (AZA) veya mikofenolat mofetil (MMF) ile kombinasyon halinde kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1). ≥ 12 yaş ve vücut ağırlığı ≥ 40 kg adolesan hastalarda ve yetişkin hastalarda pozoloji aynıdır.

Yükleme dozları

Önerilen yükleme dozu ilk üç uygulama için her iki haftada bir 120 mg subkutan (SC) enjeksiyondur (ilk doz 0. haftada, ikinci doz 2. haftada ve üçüncü doz 4. haftada).

İdame dozları

Önerilen idame dozu her dört haftada bir 120 mg SC enjeksiyondur.

Tedavi süresi

ENSPRYNG uzun süreli tedavi amaçlıdır.

Geciken ya da unutulmuş dozlar

Karaciğer enzimlerinde artış dışında herhangi bir nedenle bir enjeksiyon atlanırsa, tablo 1'de açıklandığı gibi uygulanmalıdır.

Tablo 1: Geciken yada atlanan dozlar için önerilen dozlama

Uygulanan son doz	Geciken veya atlanan dozlar için önerilen doz
İdame döneminde 8 haftadan az bir süre veya bir yükleme dozunun atlanması	Mümkün olan en kısa sürede 120 mg subkutan enjeksiyonla uygulayın ve bir sonraki planlanan doza kadar beklemeyin. Yükleme süresi İkinci yükleme dozu gecikirse veya atlanırsa, mümkün olan en kısa sürede uygulayın ve üçüncü ve son yükleme dozunun 2 hafta sonra uygulayın. Üçüncü yükleme dozu gecikirse veya atlanırsa, mümkün olan en kısa sürede uygulayın ve ilk idame dozunun 4 hafta sonra uygulayın. İdame periyodu Geciken veya unutulmuş doz uygulandıktan sonra, doz programını her 4 haftada bir olacak şekilde sıfırlayın.
8 haftadan 12 haftaya kadar	0* ve 2 haftada, ardından her 4 haftada
12 hafta veya daha uzun	0*, 2 ve 4 haftada, ardından her 4 haftada.

* "0 hafta", unutulmuş yada atlanılan dozdan sonraki ilk uygulamanın süresini ifade eder.

Karaciğer enzimi anormallikleri için doz değişimi tavsiyesi

Alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği >5x normalin üst limitindeyse (NÜS) ve herhangi bir bilirubin yüksekliği ile ilişkiliyse, tedavi bırakılmalı, ve yeniden başlama önerilmemektedir

Eğer ALT veya AST yüksekliği >5x NÜS ise ve herhangi bir bilirubin yüksekliği ile ilişkili değilse, tedavi bırakılmalıdır. ALT veya AST düzeyleri normal aralığa döndüğünde ve hastanın tedaviden fayda-risk değerlendirmesine dayalı olarak, tedavi her dört haftada bir 120 mg SC enjeksiyon dozunda yeniden başlatılabilir. Eğer tedaviye yeniden başlama kararı alınır, karaciğer parametreleri yakından takip edilmelidir ve sonradan ALT/AST ve/veya bilirubin yüksekliği gözlemlenirse, tedavi bırakılmalı, ve yeniden başlama önerilmemektedir.

Tablo 2: Karaciğer transaminaz yükselmesinden sonra tedavinin yeniden başlatılması için önerilen doz.

Uygulanan son doz	Tedavinin yeniden başlatılması için önerilen doz
12 haftadan az	Tedaviyi önerilen dozda başlatın ve her 4 haftada bir uygulayın.

12 hafta yada daha uzun	Tedavi 0*, 2 ve 4. haftalarda önerilen dozda yeniden başlatın, ardından her 4 haftada bir uygulayın.
-------------------------	--

* "0 hafta", unutulmuş yada atlanılan dozdan sonraki ilk uygulamanın süresini ifade eder.

Nötropeni için önerilen doz modifikasyonu

Tekrarlanan testler ile konfirme edilmiş nötrofil sayısı $< 1,0 \times 10^9/L$ ise tedavi durdurulur ve nötrofil sayısı $> 1,0 \times 10^9/L$ olana kadar başlatılmaz.

Düşük trombosit sayısı için önerilen doz modifikasyonu

Tekrarlanan testler ile konfirme edilmiş trombosit sayısı $< 75 \times 10^9/L$ ise tedavir durdurulur ve trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9/L$ olana kadar başlatılmaz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Satralizumabın böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği resmi olarak araştırılmamıştır. Böbrek bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Satralizumabın karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği resmi olarak araştırılmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.2). Satralizumab ile tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde artış gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Doz ayarlaması için yukarıdaki yer alan karaciğer enzim anormallikler için doz modifikasyonu bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon

12 yaşında ve daha büyük ve vücut ağırlığı ≥ 40 kg adolesan hastalarda ve erişkin hastalarda pozoloji aynıdır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Vücut ağırlığı < 40 kg olan çocuklarda satralizumabın güvenlilik ve etkililik henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama Yöntemi

Satralizumab 120 mg bir tek dozluk kullanıma hazır enjektör kullanılarak SC enjeksiyon yoluyla uygulanır. Kullanıma hazır enjektörün tüm içeriği (1 ml) uygulanmalıdır.

Önerilen enjeksiyon bölgeleri karın ve kalçadır. Enjeksiyon bölgeleri rotasyona tabi tutulmalıdır ve enjeksiyonlar hiçbir zaman benlere, yaralara veya cildin narin, morarmış, kızarmış, sertleşmiş veya hasarlı olduğu yerlere yapılmamalıdır.

Satralizumab uygulaması hakkında kapsamlı talimatlar kullanma talimatının sonunda verilmiştir.

Hasta ve/veya hasta yakını tarafından uygulama

İlk enjeksiyon yetkin bir sağlık profesyonelinin (HCP) gözetiminde uygulanmalıdır.

Enjeksiyonun nasıl hazırlanacağı ve gerçekleştirileceği konusunda yeterli eğitimden sonra, tedavi eden doktor uygun olduğuna ve erişkin hastanın/hasta yakını enjeksiyon tekniğini

uygulayabileceğine karar verirse, erişkin hasta/hasta yakını diğer tüm dozlarını evde uygulayabilir.

Hasta ciddi alerjik reaksiyon semptomları geliştirirse hasta/hasta yakını tıbbi yardım çağırmalı ve sağlık profesyonelleri ile tedavisine devam edip edilmeyeceği kararlaştırılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de sıralanan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini geliştirmek için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir biçimde kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar

Aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon durumu düzeline kadar satralizumab uygulamasını erteleyiniz (bkz. Bölüm 4.2).

Satralizumab ile tedavi gören hastalarda enfeksiyonun zamanında tespiti ve teşhisi için dikkatli olunması önerilir. Hastada ciddi veya fırsatçı enfeksiyon gelişmesi durumunda tedavi ertelenmelidir ve uygun tedavi daha ileride izleme altında başlatılmalıdır. Hastalar herhangi bir enfeksiyon belirtisi yada bulgusu göstermeleri durumunda enfeksiyonların zamanında teşhisini kolaylaştırmak adına erken tıbbi yardım alma konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalara bir hasta uyarı kartı verilmelidir.

Aşılar

Canlı ya da canlı-attenüe aşılar, klinik güvenliliği belirlenmemiş olduğundan satralizumab ile eşzamanlı verilmemelidir. Canlı aşılarla ilgili satralizumab tedavisinin başlangıcı arasındaki süre, immünomodülatör ve immünsupresif ajanlara ilişkin güncel aşılama kılavuzlarına uygun olarak belirlenmelidir.

Aşıların satralizumab kullanan hastalardaki etkilerine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Satralizumab tedavisinin başlangıcından önce, tüm hastaların tüm aşılamalarının mevcut aşılama kılavuzlarına uygun olarak güncel hale getirilmesi önerilmektedir.

Karaciğer enzimleri

Hafif ila orta şiddette karaciğer transaminaz yüksekliği satralizumab tedavisinde gözlenmiştir, yüksekliklerin çoğu 5x NÜS seviyesinin altında (bkz. Bölüm 4.8).

ALT ve AST düzeyleri, tedavinin ilk üç ayında her dört haftada bir, sonra bir yıla kadar her üç ayda bir, sonra klinik olarak gerektiğinde kontrol edilmelidir.

ALT veya AST >5x NÜS olan hastalarda satralizumab tedavisi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Nötrofil sayısı

Satralizumab tedavisi sonrasında nötrofil sayısında düşüş gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Nötrofil sayısı tedavinin başlamasından 4 ila 8 hafta sonra takip edilmelidir ve sonrasında klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Popülasyon farmakokinetik (FK) analizleri, AZA, OC'ler veya MMF'nin satralizumab klerensi üzerinde herhangi bir etkisini saptamamıştır.

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, spesifik hepatik CYP450 enzimlerinin ekspresyonunun (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4), IL-6 gibi sitokinler tarafından baskılandığını göstermiştir.

Bu nedenle CYP450 3A4, 1A2, 2C9 veya 2C19 substratları ile tedavi alan hastalarda, özellikle tedavi indeksi dar olanlarda (varfarin, karbamazepin, fenitoin ve teofilin gibi), satralizumab tedavisine başlarken veya keserken dikkatli olunmalıdır ve doz gerekli olduğunda ayarlanmalıdır.

Satralizumabın uzun süreli terminal yarılanma ömrü göz önüne alındığında, etkisi tedaviyi bıraktıktan birkaç hafta sonraya kadar devam edebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve kontrasepsiyon uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Satralizumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar (maymunlar) üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesiyle ilgili zararlı etkilerin olmadığını göstermektedir (bk. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, hamilelik sırasında ENSPRYNG kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Satralizumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Doğumdan sonraki ilk günlerde IgG'nin anne sütüne geçtiği biliniyor, kısa süre sonra da düşük konsantrasyonlara düşer. Sonuç olarak, bu kısa süre boyunca anne sütüyle beslenen bebekler için bu risk göz ardı edilemez. Bu süre geçtikten sonra da Enspryng'in emzirme döneminde kullanımını ancak klinik olarak gerekliyse düşünülebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Satralizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin klinik veriler mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, kadın ve erkek fertilitesi üzerinde bozulma göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENSPRYNG'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi ihmal edilebilir düzeydedir veya hiç yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Gözlemlenen en sık bildirilen advers reaksiyonlar: baş ağrısı (%19,2), artralji (%13,5), beyaz kan hücresi sayısında azalma (%13,5), hiperlipidemi (%13,5) ve enjeksiyonla ilgili reaksiyonlar (%12,5).

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Tablo 3'te klinik çalışmalarda satralizumabın monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak kullanımıyla ilişkili olarak bildirilen advers reaksiyonlar özetlenmektedir.

Klinik çalışmalarda saptanan advers reaksiyonlar (Tablo 3) MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Advers reaksiyonlar, her 100 hasta yılı başına advers olayların sayısı kullanılarak ve sıklık şekilleriyle gösterilmiştir. Her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, sıklık şekillerine ve şu düzene dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 3: Yan etkiler

Sistem Organ Sınıfı (MedDRA)	Sıklık	
	Çok yaygın	Yaygın
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları		Hipofibrinojenemi
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Hiperlipidemi	
Psikiyatrik bozukluklar		Insomnia
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı	Migren
Kardiyak bozuklukları		Bradikardi
Vasküler bozuklukları		Yüksek kan basıncı
Solunum, torasik ve mediastinal bozuklukları		Alerjik rinit
Mide-bağırsak bozuklukları		Gastrit
Deri ve deri altı doku bozuklukları		Döküntü, Kaşıntı
Kas iskelet ve bağ doku bozuklukları	Atralji	Kas-iskelet sertliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin koşullar	Enjeksiyona bağlı reaksiyonlar	Periferik ödem
Laboratuvar bulguları	Beyaz kan hücresinde düşüş	Nötrofil sayısında düşüş, Trombosit sayısında düşüş, Transaminaz enzimlerinde artış, kan bilirubin seviyesinde artış, vücut ağırlığında artış

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Enjeksiyonla İlişkili Reaksiyonlar (IRR'ler)

Satralizumab ile monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak tedavi edilen hastalarda bildirilen IRR'ler ağırlıklı olarak hafif ya da orta şiddetteydi ve çoğunlukla enjeksiyondan

sonraki 24 saat içinde gerçekleşmiştir. En yaygın olarak bildirilen sistemik semptomlar diyare ve baş ağrısı olmuştur. En yaygın olarak bildirilen lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları kızarıklık, eritem, kaşıntı, döküntü ve ağrı olmuştur.

Vücut ağırlığı

Çift körlü satralizumab (monoterapi yada IST ile kombine olarak) tedavisi ile sadece plasebo (veya plasebo artı IST) alan hastalar ile kıyaslandığında, hastalarda gözlemlenen \geq %15 vücut ağırlığı artışı %2,7'den %3,8'e çıkmıştır.

Laboratuvar anormallikleri

Nötrofiller

Çift-kör tedavi döneminde, azalmış nötrofiller, plasebo (veya plasebo artı IST) alan hastaların %21,6'sına kıyasla, satralizumab ile tedavi edilen (monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak) hastaların %31,7'sinde gözlemlenmiştir. Nötrofillerdeki azalmaların çoğunluğu geçici veya aralıklı olmuştur.

Satralizumab alan hastaların %9,6'sının nötrofilleri, plasebo (veya plasebo artı IST) alanların %5,4'üne kıyasla $1 \times 10^9/l$ 'den düşüktür.

Trombosit

Çift-kör tedavi döneminde, platelet sayısındaki azalma ($< 150 \times 10^9/l$), plasebo (veya plasebo artı IST) alan hastaların %9,5'ine kıyasla satralizumab ile tedavi edilen (monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak) hastaların %24,0'ünde gözlemlenmiştir. Azalmış platelet sayıları kanama olayları ile bağlantılı değildir.

Trombosit düzeylerinin azalması çoğunlukla geçiciydi ve $75 \times 10^9/l$ 'nin altında değildi.

Karaciğer enzimleri

Çift-kör tedavi döneminde, AST veya ALT yüksekliği, plasebo veya plasebo artı IST alan hastaların sırasıyla %12,2 ve %13,5'ine kıyasla satralizumab ile tedavi edilen (monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak) hastaların %27,9 ve %18,3'ünde gözlemlenmiştir. Artışların çoğu $3x$ NÜS altındaydı, geçiciydi ve ENSPRYNG'e ara verilmeden iyileşmiştir.

ALT veya AST $>3x$ NÜS yüksekliği satralizumab ile tedavi edilen (monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak) hastaların sırasıyla %2,9 ve %1,9'unda gerçekleşmiştir. Bu yükselişler, total bilirubinde artış ile ilişkili değildir.

$5x$ NÜS üzerinde ALT yüksekliği, IST ile kombine olarak satralizumab alan bir (%1) hastada tedavi başlangıcından 4 hafta sonra gözlemlenmiştir, tedavi bırakılmasından sonra normalleşmiş ve satralizumab ile bir daha tedaviye başlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Lipid parametreleri

Çift-kör tedavi döneminde, satralizumab alan hastaların (monoterapi olarak veya IST ile kombine olarak) %10,6'sı, plasebo (veya plasebo artı IST) alan hastaların %1,4'üne kıyasla total kolesterolde $7,75 \text{ mmol/l}$ üzerinde yükselme deneyimlenmiştir; satralizumab alan hastaların %20,2'ü plasebo alan hastaların %10,8'ine kıyasla trigliseridlerde $3,42 \text{ mmol/l}$ üzerinde yükselme deneyimlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Satralizumabın güvenliliği ve etkililiği ≥ 12 yaşında olan 9 çocukta çalışılmıştır. 12 yaşından itibaren çocuklardaki advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddetinin erişkinlerdekiyle aynı olması beklenmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Doz aşımı durumunda, hasta yakın denetime alınmalı, semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerekli durumlarda destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, İnterlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC19

Etki mekanizması

Satralizumab, çözünür ve hücre duvarına bağlı insan IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanan ve böylece bu reseptörlerden sinyal iletimini önleyen bir rekombinant hümanize IgG2 monoklonal antikordur (mAb).

IL-6 seviyeleri, NMO ve NMOSB hastalarında, hastalık aktivitesi dönemlerinde serebrospinal sıvıda ve serumda yükselmiştir. IL-6 fonksiyonları; NMO ve NMOSB patogeneğinde temel olarak B hücresi aktivasyonu, B hücrelerinin plazmablastlara farklılaşması ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) astrositler tarafından eksprese edilen bir su kanalı proteini olan Aquaporin-4 (AQP4)'e karşı patolojik antikörlerin üretimi, Th17 hüresi aktivasyonu ve farklılaşması, düzenleyici T hücre inhibisyonu ve kan beyin bariyeri geçirgenliği değişimi olarak belirtilmiştir.

Farmakodinamik etkiler

NMO ve NMOSB'da satralizumab ile klinik çalışmalarda, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve komplemanda (C3, C4 ve CH50) azalmalar gözlemlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Satralizumabın etkililiği ve güvenliliği, AQP4-IgG seropozitif veya seronegatif NMO tanısı (Wingerchuck 2006 kriterleri) veya AQP4-IgG seropozitif NMOSB tanısı (Wingerchuk 2007 kriterleri) olan hastalarda iki faz III klinik çalışmasında değerlendirilmiştir.

BN40898 çalışmasına, stabil IST ilaç tedavisi gören, taramadan önceki son 2 yılda en az 2 relaps olan (taramadan önce 12 ay içerisinde en az 1 relaps olan) ve 0 ila 6,5 arasında genişletilmiş engellilik durumu ölçeği (EDSS), 12-74 yaş arası yetişkin ve adolesan NMOSB hastalar dahil edilmiştir. BN40900 çalışmasına ise, IST geçmişi olmayan, en az 1 relaps veya ilk atak taramadan önce son 12 ay içerisinde olan ve EDSS 0 ila 6,5 arasında ölçülen, 18-74 yaş arası yetişkin NMOSB hastaları dahil edilmiştir.

Her iki çalışmaya da yaklaşık %30 AQP4-IgG seronegatif NMO hastaları dahil edilmiştir.

Her iki çalışmada birincil etkililik ölçütü, hasta tarafından semptomlar bildirildikten sonra (doğrulanmış relaps) 7 gün içinde uygulanan EDSS ve Fonksiyonel Sistem Skorlarına (FSS) değerlendirmesine dayanan ve bağımsız bir Klinik Sonlanım Noktası Komitesi ile (CEC) tarafından doğrulanmış ilk relaps zamanına bağlı değerlendirilmiştir.

Çalışma BN40898 (SA-307JG veya SAKuraSky olarak da bilinmektedir)

Çalışma BN40898, stabil IST ile kombine olarak satralizumab etkisini değerlendiren randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır (15 mg/güne kadar OC [prednizolon eşdeğeri], 3 mg/kg/güne kadar AZA veya 3000 mg/güne kadar MMF; adolesanlar AZA ve OC veya MMF ve OC kombinasyonu almıştır). Çalışmaya, 83 AQP4-IgG seropozitif ve seronegatif erişkin hasta dahil edilmiştir (76 adolesan dahildir). Hastalar, ilk üç ENSPRYNG 120 mg tek dozunu veya eşleşen plasebosunu karın ve femoral bölgeye SC enjeksiyon olarak ilk 4 hafta her 2 haftada bir ve daha sonra her 4 haftada bir almışlardır.

Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonunun temel özellikleri Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: Çalışma BN40898 için Araştırma Tasarımı ve Başlangıçtaki Özellikler

Araştırmanın Adı	Çalışma BN40898 (N=83) (AQP4-IgG seropozitif: N=55; ITT*: N=83)	
Araştırma tasarımı		
Çalışma popülasyonu	NMO veya NMOSB hastası adolesan veya erişkinler, stabil IST ile tedavi edilmiş 12-74 yaş, taramadan önceki son 2 yılda ≥ 2 relaps (taramadan önceki son 12 ayda en az 1 atak ile), EDSS 0 - 6,5	
Etkililik değerlendirmesi için çalışma süresi	Olaya dayalı** (26 CEC doğrulanmış protokolde tanımlanmış olan relaps) Medyan takip süresi: Satralizumab 139,4 hafta, plasebo 40,2 hafta (ITT'de: 115,1 hafta ve 42,5 hafta sırasıyla)	
Tedavi grupları, 1:1 oranında randomizasyon	Grup A: Satralizumab120 mg SC Grup B: Plasebo	
Başlangıçtaki özellikler	Satralizumab + IST (n=27)	Plasebo + IST (n=28)
Tanı, n (%):		
NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSB	8 (29,6)	14 (50, 0)
Ortalama yaş, yıl (SD) (Min-Maks)	44,4 (15,7) (13 – 73)	43,4 (12,9) (14 – 65)
Yaşlılar (≥ 65 yaş), n(%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolesanlar (≥ 12 ile <18 yıl), n (%)	1 (937)	2 (7,1)
Cinsiyet dağılımı, n (%) erkek/ n (%) kadın	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)

İmmünoşpresif tedavi (IST), n (%):		
Oral kortikosteroidler (OC)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatioprin (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mikofenolat mofetil (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + OC****	0	0
MMF + OC****	1 (3,7)	1 (3,6)

* Tedavi amaçlı (ITT)

** Kurtarma tedavisi ile tedavi edilen ve doğrulanmış bir relaps olmayan hastaların, çalışmanın OLE dönemine girmesine izin verildi ve birincil etkinlik analizinden muhaf tutuldu

***Adolesan hastalarda kombinasyona izin verilir.

Çalışma BN40900 (SA-309JG veya SAKuraStar olarak da bilinmektedir)

Çalışma BN40900, satralizumab monoterapisinin plaseboya kıyasla etkisini değerlendiren randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir çalışmadır. Çalışmaya, 95 AQP4-IgG seropozitif ve seronegatif erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastalar, ilk üç satralizumab 120 mg tek dozunu veya eşleşen plasebosunu karın ve femoral bölgeye SC enjeksiyon olarak ilk 4 hafta her 2 haftada bir ve daha sonra her 4 haftada bir almışlardır.

Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonunun temel özellikleri Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: Çalışma BN40900 için Araştırma Tasarımı ve Başlangıçtaki Özellikler

Araştırmanın Adı	Çalışma BN40900 (N=95) (AQP4-IgG seropozitif: N=64; ITT*: N=95)	
	Araştırma tasarımı	
Çalışma popülasyonu	NMO veya NMOSB ile erişkin hastalar 18-74 yaş, taramadan önceki 12 ay içinde ≥ 1 relaps veya ilk atak, EDSS 0 - 6,5. Hastalar ya NMOSB için önceden relaps önleyici tedavi almıştır ya da tedavi görmemiştir.	
Etkililik değerlendirmesi için çalışma süresi	Olaya dayalı (44 CEC doğrulanmış protokolda tanımlanmış olan relaps veya en son dahil edilen hastanın randomizasyon tarihinden 1,5 yıl sonra, hangisi önce gerçekleşirse) Medyan takip süresi: satralizumab 96,7 hafta, plasebo 60,1 hafta (ITT'de: 95,4 hafta ve 60,5 hafta sırasıyla)	
Tedavi grupları, 2:1 oranında randomizasyon	Monoterapi: Grup A: Satralizumab 120 mg SC Grup B: plasebo	
AQP4-IgG seropozitif başlangıçtaki özellikler	Satralizumab (n=41)	Plasebo (n=23)
Tanı, n (%):		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
NMOSB	15 (36,6)	8 (34,8)
Ortalama yaş, yıl (SD) (Min-Maks)	46,0 (12,0) (22 – 70)	40,1 (11,5) (20 – 56)
Yaşlılar (≥ 65 yaş), n(%)	1 (2,4)	0

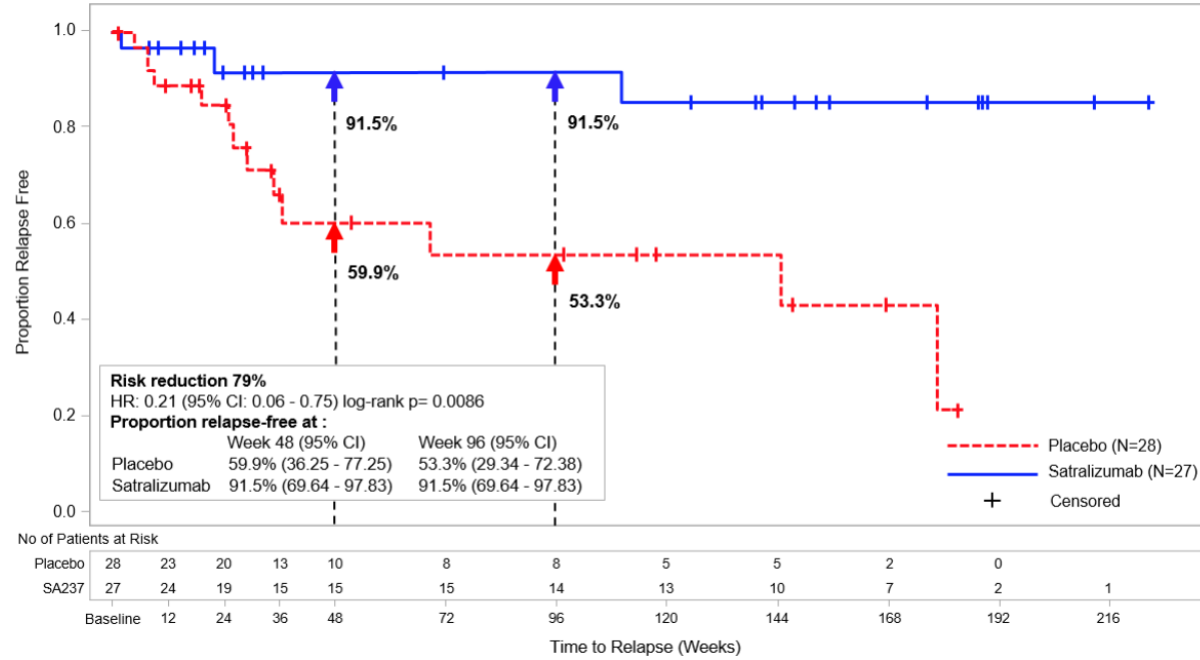
Cinsiyet dağılımı, n (%) erkek/ n (%) kadın	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)
--	-----------------------	---------------------

* Tedavi amaçlı (ITT)

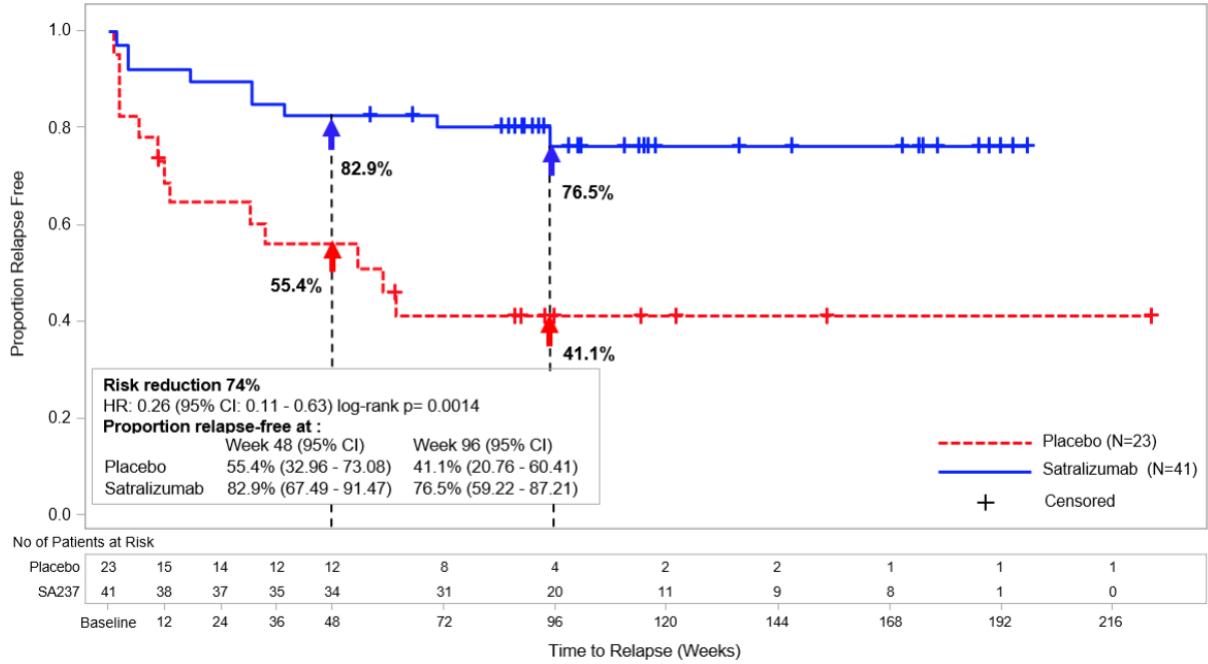
Primer etkililik

AQP4-IgG seropozitif hastalarda doğrulanmış relaps deneyimleme bağıl riski, Çalışma BN40898'de %79 (Tehlike Oranı HR [%95 GA]: 0,21 [0,06-0,75]), Çalışma BN40900'da %74 (HR [%95 GA]: 0,26 [0,11-0,63]) azalmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2). BN40898 ve BN40900 çalışmalarının verileri toplandığında, IST ile birlikte veya monoterapi olarak satralizumab tedavisi, AQP4-IgG seropozitif hastalarda %75 toplam risk azalmasına yol açmaktadır (HR [%95 GA]; 0,25 (0,12-0,50)). 48 haftada, IST ile kombine olarak veya monoterapi olarak satralizumab ile tedavi edilen AQP4-IgG seropozitif hastaların plasebo ile kıyaslandığında sırasıyla %85,7 ve %58,7'si doğrulanmış relapssız olarak kalmıştır. 96 haftada, IST ile kombine olarak veya monoterapi olarak satralizumab ile tedavi edilen AQP4-IgG seropozitif hastaların plasebo ile kıyaslandığında sırasıyla %81,4 ve %47,2'i doğrulanmış relapssız olarak kalmıştır. AQP4-IgG seronegatif hastalarda etkililik anlamlı bulunmamıştır.

Şekil 1: Çalışma BN40898 – AQP4-IgG seropozitif hastalarda çift kör tedavi döneminde ilk doğrulanmış relapsın zamanı



Şekil 2: Çalışma BN40900 – AQP4-IgG seropozitif hastalarda çift kör tedavi döneminde ilk doğrulanmış relapsın zamanı



AQP4-IgG seropozitif hastalarda satralizumab ile tedavi yıllıklandırılmış doğrulanmış relaps oranı (ARR) plasebo ile kıyaslandığında BN40898 çalışmasında %88 (olasılık oranı [RR]=0,122, %95 GA: 0,027-0,546; p=0,0039), BN40900 çalışmasında ise %90 (RR=0,096, %95 GA: 0,020-0,473; p=0,0086) azalmıştır.

Plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında, kurtarma tedavisi ihtiyacı (örn. kortikosteroidler, intravenöz immüno globulin ve/veya aferez [plazmaferez veya plazma değişimi dahil]) satralizumab ile tedavi edilen AQP4-IgG seropozitif hastalarda BN40898 çalışmasında %61 (olasılık oranı [OR]= 0,3930, %95 GA:0,1343 -1,1502; p=0,0883) ve BN40900 çalışmasında %74 (OR = 0,2617, %95 GA: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) azalmıştır.

Önemli sekonder sonlanım noktası

BN40898 ve BN40900 çalışmalarında ağrı veya yorgunlukta başlangıca göre 24. haftada önemli bir değişim ile karşılanmamıştır.

Açık-etiketli uzatma

Açık-etiketli uzatma (OLE) dönemi de dahil olmak üzere daha uzun vadeli verilerin analizleri (kurtarma tedavisi ile tedavi edilen relapsa dayalı) satralizumab ile ek tedavi olarak yada monoterap şeklinde tedavi edilen AQP4-IgG seropozitif hastaların %58 ve %73'ünün sırasıyla 120 haftalık tedaviden sonra relapsız olarak kalmıştır.

İmmünojenisite

Faz III BN40898 çalışmasında (IST ile kombine olarak) ve Faz III BN40900 çalışmasında (monoterapi olarak), çift-kör dönemde satralizumab alan hastaların sırasıyla %41 ve %71'inde anti-ilaç antikoları (ADA'lar) görülmüştür. ADA'ların satralizumab bağlanmasını nötralize etme yetenekleri bilinmemektedir.

Maruziyet, ADA pozitif hastalarda daha azdır ancak ADA'ların güvenilirliğe etkisi ve ne etkililik üzerine net etkisi ne de hedef birleşimini belirten farmakodinamik belirteçler yoktur.

Satralizumab ile tedavi, bu çalışmalardaki ADA oranları farklılığına rağmen, faz III çalışmalarındaki hastalardakine benzer bir doğrulanmış relaps riskinde düşüşe yol açmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Çalışma BN40898'e, 7 adolesan hasta dahil edildi. Ortalama yaşları 15,4 yaş ve medyan vücut ağırlığı 79,6 kg idir. Çoğunluk kadındı (n=6). Dört hasta Beyaz, 2'si Siyahi/Afrikalı Amerikalı ve 1'i Asyalıdır. Üç (%42,9) adolesan hasta taramada AQP4-IgG seropozitif (2'si plasebo grubunda ve 1'i satralizumab grubunda). Çift kör dönemde, plasebo grubundaki 3 adolesanın 1'i ve satralizumab grubundaki 4 adolesanın 1'i doğrulanmış relaps deneyimledi. Küçük örneklem boyutu nedeniyle, bu alt grupta ilk doğrulanmış relaps zamanının birincil sonlanım noktası için tehlike oranı hesaplanmamıştır.

Avrupa İlaç Kurumu, NMO tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt setinde ENSPRYNG ile çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım bilgisi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Satralizumabın farmakokinetiği, Japon ve Beyaz ırktan sağlıklı gönüllülerde ve NMO ve NMOSB hastalarında karakterize edildi. Önerilen dozu kullanan NMO ve NMOSB hastalarının farmakokinetiği 154 hastanın veri tabanına dayalı popülasyon FK analizi yöntemi kullanılarak karakterize edilmiştir.

NMO veya NMOSB hastalarında satralizumabın konsantrasyon-zaman seyri paralel lineer ve hedef aracılı (Michaelis-Menten) eliminasyon ve birinci derece SC emilim ile iki kompartmanlı popülasyon FK modeli yoluyla doğru olarak tanımlanmıştır. Satralizumab klerensi ve hacim parametreleri vücut ağırlığına göre allometrik olarak ölçeklendirilmiştir (sırasıyla, klerens ve hacim parametreleri için sabit kuvvet katsayısı ile kuvvet fonksiyonu, 0,75 ve 1). 123 kg'dan daha ağır (ağırlık dağılımının 97,5. persentili) hastaların klerens ve V_c değerlerinin, 60 kg bir hastaya göre, sırasıyla %71,3 ve %105 yükselmesi ile vücut ağırlığının anlamlı bir kovaryant olduğu gösterilmiştir.

Sabit durum farmakokinetiğine, yükleme döneminden (8 hafta) sonra, C_{min} , C_{maks} ve EAA için ulaşılmıştır (ortalama (\pm SS): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/ml, C_{maks} : 31,5 (14,9) mcg/ml ve EAA: 737 (386) mcg.ml/gün.

Emilim

Satralizumabın emilim hızı sabiti 0,0104 /saat şeklinde bulunmaktır, bu da önerilen dozda, yaklaşık 3 gündeki absorpsiyon yarılanma ömrüne denktir (bkz. Bölüm 4.2). Biyoyararlanım yüksek bulunmuştur (%85,4).

Dağılım

Satralizumab bifazik dağılım gösterir. Santral dağılım hacmi 3,46 L, periferik dağılım hacmi 2,07 L idi. Kompartmanlar arası klerens 14 mL/saat.

Biyotransformasyon

Satralizumab metabolizması monoklonal antikorlar temelinde katabolizma ile temizlendiği için direk olarak çalışılmamıştır.

Eliminasyon

Satralizumab toplam klerensi konsantrasyona bağımlıdır. Lineer klerens (NMO ve NMOSB hastalarında önerilen doz kullanılarak sabit durumda total klerensin yaklaşık yarısını oluşturan) 2,5 mL/saat olarak tahmin edilmiştir. İlgili terminal $t_{1/2}$, faz 3 araştırmalardan toplanan verilere dayalı olarak yaklaşık 30 gündür (22-37 gün aralığında).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

NMO veya NMOSB erişkin hastalarının popülasyon farmakokinetik analizi yaş, cinsiyet ve ırkın satralizumab farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemediğini göstermiştir. Vücut ağırlığı satralizumab farmakokinetiğini etkilemesine rağmen, herhangi bir demografik için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Erişkin doz rejimi alan 8 adolesan hastadan [13-17 yaş] elde edilen veriler, satralizumab için popülasyon FK parametrelerinin erişkin popülasyondakinden anlamlı farklılığı olmadığını gösterdi. Dolayısıyla, doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriatrik popülasyon

65 ve üzeri yaştaki hastalarda satralizumab FK'sını araştırmak için çalışmalar yapılmamıştır ancak 65 ve 74 yaş arasındaki NMO veya NMOSB hastaları BN40898 ve BN40900 çalışmalarına dahil edilmiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek bozukluğunun satralizumab FK'sı üzerine etkisi ile ilgili resmi çalışma yapılmamıştır. Ancak, hafif böbrek bozukluğu olan hastalar (kreatinin klerensi < 80 ml/dk ve ≥ 50 ml/dk) BN40898 ve BN40900 klinik çalışmalarında dahil edilmiştir. Beklenildiği gibi, satralizumab klerensinin bilinen mekanizmalarına dayalı olarak bu hastalardaki FK etkilenmemiştir ve dolayısıyla doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğunun satralizumab FK'sı üzerine etkisi ile ilgili resmi çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin çalışmalara dayanarak, klinik dışı verilerde insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkmamıştır.

Karsinojenite

Satralizumabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için kemirgenlerde karsinojenisite çalışması yapılmamıştır. Proliferatif lezyonlar sinomolgus maymununda 6 aylık kronik toksisite çalışmasında gözlenmemiştir.

Genotoksisite

Satralizumabın mutajenik potansiyelini belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmadı. Antikorların DNA üzerinde etkiye sebep olması beklenmemektedir.

Üreme Toksikolojisi

Gebe maymunlarda ve onların yavrularında satralizumab ile prenatal tedavi ve postnatal maruziyet; maternal hayvanlar, fetal gelişim, gebelik sonucu veya infant sağ kalımı ve öğrenme yeteneği de dahil gelişimi üzerinde herhangi bir advers reaksiyon ortaya çıkarmamıştır.

Anne sütünde satralizumab konsantrasyonları çok düşüktür (karşılık gelen maternal plazma düzeyinin <%0,9'u).

Fertilite

Maymunlarda satralizumab kronik tedavisinin kadın ve erkek üreme organları üzerinde etkisi görülmemiştir.

Sitokin salınım sendromu

İnsan kanıyla yapılan in vitro çalışmalara dayanarak, satralizumab ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımı riski, insidans ve sitokin artışı yönünden düşük olarak değerlendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin

L-Aspartik Asit

L-Arjinin

Poloksamer 188

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Uygunluk çalışmaları bulunmadığı takdirde bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazır olana kadar buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ise enjektörü kullanmayınız. Enjektörü her zaman kuru tutunuz.

Işıktan ve nemden korumak için kullanıma hazır enjektörleri kutusunun içinde tutunuz.

Eğer açılmamış ve dış kartonundan çıkarılmamış haldeyse, enjektör gerektiğinde buzdolabından çıkarılıp geri konulabilir. Oda sıcaklığında saklanması durumunda, buzdolabı dışında geçirebileceği toplam süre 30°C'yi aşmayan bir sıcaklıkta 8 günü aşmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır enjektör (polimer) içinde klorine butil kauçuk polipropilen sert iğne kalkanı bulunan destekli, paslanmaz çelik iğne ve klorine butil kauçuk piston tıpa ile mühürlenmiş 1 ml solüsyon. Kullanıma hazır enjektör etiketlenmiştir ve iğne güvenlilik cihazı (NSD), piston çubuğu ve uzatılmış parmak kenarlığı (EFF) ile birleştirilmiştir.

1 adet kullanıma hazır enjektör.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ENSPRYNG iğne güvenlilik cihazı ile birleştirilmiş tek dozluk kullanıma hazır enjektör içerisinde tedarik edilmektedir. Kutuyu buzdolabından çıkardıktan sonra, mühürlü kutuyu açınız ve kullanıma hazır enjektörü gövdesinden tutarak dikkatlice kutusundan çıkarınız. Uygulama sürecini başlatmadan önce 30 dakika bekleyerek kullanıma hazır enjektörün oda sıcaklığına ulaşmasına izin vermek önemlidir.

Sıvı bulanık, rengi bozulmuş veya gözle görülür partikül içeriyorsa veya kullanıma hazır enjektörün herhangi bir parçası hasarlı görünüyorsa ilacı kullanmayınız.

Kapak çıkartıldıktan sonra, ilacın kuruyarak iğneyi tıkamasını engellemek için enjeksiyon 5 dakika içerisinde başlatılmalıdır. Kullanıma hazır enjektör kapak çıkartıldıktan sonra 5 dakika içerisinde kullanılmazsa, delinmeye dayanıklı bir kaba atılmalı ve yeni bir kullanıma hazır enjektör kullanılmalıdır.

ENSPRYNG uygulaması hakkında kapsamlı talimatlar kullanma talimatında verilmiştir .

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4, D/101
34396 Maslak, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/269

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ