



El sarilumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano, producido en células de ovario de hámster chino, que se une específicamente a los receptores de la interleucina-6 (IL-6R $\alpha$ ) tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6, lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130) y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3). Ensayos funcionales en células humanas han demostrado bloqueo de la vía de señalización de IL-6, medida como inhibición de STAT-3, solo en presencia de IL-6.

La IL-6 es una citoquina producida por diferentes tipos celulares, capaz de inducir diversas respuestas celulares relacionadas con la activación del sistema inmunológico. Un exceso en la producción de esta citoquina se ha relacionado con el desarrollo de inflamación, tanto sistémica como articular, en diferentes enfermedades autoinflamatorias/autoinmunes, así como con la patogenia de otras enfermedades como la osteoporosis y algunas neoplasias.

## **USO CLÍNICO**

El sarilumab no está recomendado para su uso en <18 años de edad, debido a la ausencia de datos clínicos suficientes.

En la actualidad se están realizando ensayos clínicos con sarilumab en población pediátrica en artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica y AIJ poliarticular.

En adultos está indicado en: artritis reumatoide (AR) activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). El sarilumab puede administrarse en combinación con metotrexato (MTX) o en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas.

No se recomienda iniciar el tratamiento con recuento de neutrófilos absolutos <math>2 \times 10^9/l</math>, recuento de plaquetas <math>150 \times 10^9/l</math> o elevación de transaminasas (ALT o AST) superior a 1,5 veces el límite superior de normalidad (LSN).

### **Modificación de dosis:**

Se recomienda modificar la dosis de sarilumab por ciertos valores de laboratorio anómalos:

- Elevación de transaminasas (controlar los niveles de ALT y AST de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces):
  - ALT > 1 a 3  $\times$  LSN: se debe considerar la modificación de la dosis clínicamente adecuada de los FAME concomitantes.
    - ALT > 3 a 5  $\times$  LSN: se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab hasta <math>3 \times</math> LSN. Se puede entonces reanudar el tratamiento a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente

- adecuado.
- ALT  $> 5 \times$  LSN: se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab.
  - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) (vigilar de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y a partir de ahí según criterio médico):
    - RAN  $> 1 \times 10^9/l$ : se debe mantener la dosis de sarilumab.
    - RAN  $0,5-1 \times 10^9/l$ : se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab hasta RAN  $> 1 \times 10^9/l$ . Se puede entonces reanudar el tratamiento a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente adecuado.
    - RAN  $< 0,5 \times 10^9/l$ : Se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab.
  - Recuento de plaquetas (monitorizar de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y a partir de ahí según criterio médico):
    - Recuento entre  $50-100 \times 10^3/\mu l$ : se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab hasta plaquetas  $> 100 \times 10^3/\mu l$ . Se puede entonces reanudar el tratamiento a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente adecuado.
    - Recuento  $< 50 \times 10^3/\mu l$ : si se confirma tras repetir el análisis, se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab.
  - Se debe interrumpir el tratamiento con sarilumab en pacientes que desarrollen una infección grave u oportuna hasta que la infección esté controlada.
  - Si se ha olvidado una dosis de sarilumab y han transcurrido 3 días o menos desde la dosis olvidada, la dosis siguiente se debe administrar tan pronto como sea posible. La dosis posterior a esta se debe administrar según la pauta establecida. Si han transcurrido 4 días o más desde la dosis olvidada, la dosis siguiente debe ser administrada en el siguiente día programado según la pauta establecida, no se debe duplicar la dosis.

### **Poblaciones especiales:**

- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se ha estudiado sarilumab en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de sarilumab en pacientes con insuficiencia hepática.
- Población de edad avanzada: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.
- Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de sarilumab en menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### **Administración:**

Vía subcutánea.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes e infecciones activas graves.

## PRECAUCIONES

- **Infecciones graves:** no se debe administrar sarilumab a pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Entre las infecciones graves más frecuentes que se han observado con sarilumab están la neumonía y la celulitis. Se han notificado casos de tuberculosis, candidiasis y neumocistosis en pacientes en tratamiento con sarilumab. Se recomienda evaluar los factores de riesgo de tuberculosis y realizar despistaje de infección/enfermedad tuberculosa antes de iniciar el tratamiento con sarilumab, debiendo recibir tratamiento antituberculoso antes del inicio de sarilumab en caso de tuberculosis latente o activa. Se han observado casos de herpes zóster en estudios clínicos con sarilumab. Se desconoce el riesgo de reactivación de hepatitis B durante el tratamiento.
- **Citopenias:** el tratamiento con sarilumab se ha asociado a una mayor incidencia de neutropenia, aunque esta no se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones, y plaquetopenia.
- **Afectación hepática:** el tratamiento con sarilumab se ha asociado a elevaciones pasajeras de transaminasas, especialmente cuando se empleó en combinación con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, MTX), que no derivaron en lesión hepática clínicamente manifiesta en los estudios clínicos. No se recomienda el tratamiento con sarilumab en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.
- **Anomalías lipídicas:** el tratamiento con sarilumab se ha asociado con aumentos en el colesterol LDL, el colesterol HDL o los triglicéridos. Se recomienda evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente entre 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos de aproximadamente 6 meses. Se debe tratar a los pacientes conforme a las guías clínicas para el tratamiento de hiperlipidemia.
- **Perforación gastrointestinal:** se han notificado acontecimientos de perforación gastrointestinal en estudios clínicos, principalmente como complicaciones de una diverticulitis o por empleo concomitante de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- **Neoplasias malignas:** los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos. Se desconoce el efecto del tratamiento con sarilumab sobre la aparición de neoplasias, pero se han notificado casos en estudios clínicos.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** se han notificado reacciones de hipersensibilidad asociadas a sarilumab, fundamentalmente erupción en el lugar de la inyección, erupción y urticaria. Si aparece anafilaxis u otra reacción de hipersensibilidad, se debe suspender inmediatamente la administración de sarilumab.
- **Vacunación:** se recomienda evitar el uso simultáneo de vacunas vivas y vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con sarilumab, puesto que no se ha establecido la seguridad clínica. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación.
- **Riesgo cardiovascular:** los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares. Los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) deben ser tratados como parte de la práctica clínica habitual.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

- Las reacciones adversas más frecuentes: neutropenia, ALT elevada, eritema y prurito en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

- Otras reacciones frecuentes: nasofaringitis, herpes oral, trombocitopenia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La exposición a sarilumab no se vio afectada cuando se coadministró con MTX; no se espera que la exposición a MTX se vea modificada por la coadministración con sarilumab, aunque no se han recogido datos clínicos.
- No se ha investigado sarilumab en combinación con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o con FAME biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), rituximab o belimumab, aunque se considera que podría aumentar el efecto inmunosupresor de estos tratamientos y por ello, en general, se recomienda evitar su uso concomitante.
- Denosumab puede aumentar los efectos secundarios/tóxicos de sarilumab, especialmente el riesgo de infecciones graves, por lo que su uso concomitante debe monitorizarse.
- La modulación que sarilumab induce sobre el efecto de IL-6 en las enzimas del citocromo específico P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4) puede ser clínicamente relevante para sustratos de CYP con un margen terapéutico estrecho, en los cuales la dosis debe regularse individualmente.
- A la hora de iniciar o interrumpir la administración de sarilumab en pacientes tratados con medicamentos con sustrato de CYP, se debe realizar una monitorización terapéutica del efecto (por ejemplo, warfarina) o de la concentración del medicamento (por ejemplo, teofilina), debiéndose ajustar la dosis individual del medicamento según se necesite. Se debe proceder con precaución en pacientes que inician un tratamiento con sarilumab mientras estén en tratamiento con sustratos de CYP3A4 (por ejemplo, anticonceptivos orales o estatinas), dado que sarilumab puede revertir el efecto inhibitor de IL-6 sobre CYP3A4, restableciendo la actividad de CYP3A4 y provocando una reducción de la actividad de estos tratamientos. No se ha estudiado la interacción de sarilumab con sustratos de otros CYPs (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6).
- Se recomienda evitar la asociación de tacrólimus tópico al tratamiento con sarilumab, dado que podría aumentar los efectos secundarios/tóxicos de los inmunosupresores.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** histidina, arginina, polisorbato 20, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

**Periodo de validez:** 2 años.

**Precauciones especiales de conservación:** conservar en nevera (2-8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada/pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

**Estabilidad:** una vez fuera de la nevera, el sarilumab se debe administrar en los 14 días siguientes y no se debe conservar a temperatura superior a 25 °C.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 08/03/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT\\_1171196001.html#6-datos-farmac-utico](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT_1171196001.html#6-datos-farmac-utico)
- Bridgewater, NJ. Sanofi-Aventis. Kevzara (sarilumab) [prescribing information] [consultado el 07/07/2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf#page=27](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf#page=27)
- Ficha técnica de Kevzara®. European Medicines Agency (EMA) [consultado el 07/07/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_es.pdf)
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en artritis reumatoide de la AEMPS [consultado el 07/07/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sarilumab-Kevzara-artritis-reumatoide.pdf?x17133>
- Sarilumab. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>

**Fecha de actualización:** julio de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**