

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enspryng 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare seringă preumplută (SPU) conține satralizumab 120 mg în 1 ml.

Satralizumab este produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluție injectabilă (injecție)

Lichid incolor până la ușor gălbui. Soluția are un pH de aproximativ 6,0 și osmolalitate de aproximativ 310 mOsm/kg.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Enspryng este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpul anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG) (vezi pct. 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul neuromielitei optice (NMO) sau al TSNMO.

#### Doze

Enspryng poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi orali (CO), azatioprină (AZA) sau micofenolat de mofetil (MMF) (vezi pct. 5.1). La pacienții adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani, cu greutatea corporală  $\geq 40$  kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

#### Dozele de încărcare

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 și a treia doză în săptămâna 4).

### Dozele de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 120 mg, administrată prin injecție s.c. la fiecare patru săptămâni.

### Durata tratamentului

Enspryng este indicat pentru tratamentul pe termen lung.

### Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite o injecție, din orice alt motiv decât creșterile enzimelor hepatice, aceasta trebuie administrată așa cum este descris în tabelul 1.

**Tabel 1: Dozele recomandate în caz de întârziere sau omitere a administrării dozelor**

Ultima doză administrată	Doze recomandate în caz de întârziere sau omitere a administrării dozelor
Omiterea dozei de întreținere sau doza a fost administrată la mai puțin de 8 săptămâni în perioada de întreținere	<p>Doza recomandată trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, fără a se aștepta până la momentul planificat pentru doza următoare.</p> <p><u>Perioada de încărcare</u></p> <p>Dacă a doua doză de încărcare este administrată cu întârziere sau omisă, această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare și finală 2 săptămâni mai târziu.</p> <p>Dacă a treia doză de încărcare este administrată cu întârziere sau omisă, această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreținere 4 săptămâni mai târziu.</p> <p><u>Perioada de întreținere</u></p> <p>După luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.</p>
Doza a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni	Doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0*, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni.
Doza a fost administrată la 12 săptămâni sau după un interval mai lung	Doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0*, 2 și 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni.

\* "săptămâna 0" se referă la momentul primei administrări după doza omisă.

### Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creșterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depășește de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) și este asociată cu orice creșteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creștere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu nicio creștere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injecție s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT și

AST au revenit la normal și pe baza evaluării riscurilor și beneficiilor pentru pacient. Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizați și dacă se observă orice creștere ulterioară a valorilor AST/ALT și/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea (vezi pct. 4.4 și 4.8).

**Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creșterea transaminazelor hepatice**

Ultima doză administrată	Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului
La mai puțin de 12 săptămâni	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni.
La 12 săptămâni sau după un interval mai lung	Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0*, 2, 4 și, apoi la intervale de 4 săptămâni.

\* “săptămâna 0” se referă la momentul primei administrări după reînceperea tratamentului.

#### Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de  $1,0 \times 10^9/l$  și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este  $>1,0 \times 10^9/l$ .

#### Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite

Dacă numărul trombocitelor scade sub  $75 \times 10^9/l$ , iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este  $\geq 75 \times 10^9/l$ .

#### Grupe speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Dozele pentru pacienții adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani, cu greutatea corporală  $\geq 40$  kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienții adulți (vezi pct. 5.1 și 5.2). Siguranța și eficacitatea satralizumab la copii cu greutatea corporală  $< 40$  kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienți cu insuficiență renală. Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Au fost observate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice în timpul tratamentului cu satralizumab (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pentru ajustări ale dozei, a se vedea mai sus Recomandări privind modificarea dozelor în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice.

## Mod de administrare

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei SPU unidoză. Trebuie administrat întregul conținut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație, evitându-se administrarea injecțiilor în alunițe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită, indurată sau prezintă imperfecțiuni.

Instrucțiunile complete pentru administrarea satralizumab sunt furnizate la sfârșitul prospectului.

## Administrarea de către pacient și/sau aparținător

Prima injecție se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătății (HCP).

După o instruire adecvată privind modul de pregătire și efectuare a injecției, celelalte doze pot fi administrate de pacientul adult/aparținător la domiciliu, dacă medicul responsabil de tratament consideră că acest lucru este adecvat și pacientul adult/aparținătorul poate efectua injecția respectând tehnica de injectare.

Pacienții/aparținătorii trebuie să solicite imediat asistență medicală în cazul în care pacientul are simptome ale unei reacții alergice grave și trebuie să se adreseze medicului pentru ca acesta să confirme dacă tratamentul mai trebuie continuat sau nu.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Infecții

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienții cu infecții active până când infecția este controlată (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu satralizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării și diagnosticării la timp a infecțiilor. Tratamentul trebuie amânat în cazul apariției oricărei infecții grave sau oportuniste și trebuie instituit tratamentul adecvat cu monitorizarea continuă a pacientului. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul primelor semne sau simptome ale unei infecții pentru a facilita diagnosticarea la timp a infecțiilor. Pacienții trebuie să primească cardul de atenționare a pacientului.

### Vaccinări

Vaccinurile cu virus viu și viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranța clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu și tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare.

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienți tratați cu satralizumab. Înainte de a iniția tratamentul cu satralizumab, se recomandă ca pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea.

### Enzime hepatice

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creșteri ușoare și moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creșterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN (vezi pct. 4.8).

Valorile ALT și AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an și ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienții cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN (vezi pct. 4.2).

### Numărul de neutrofile

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile (vezi pct. 4.8). Numărul de neutrofile trebuie monitorizat 4 până la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicat clinic. Pentru recomandări privind întreruperea dozei vezi pct. 4.2.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Analizele farmacocinetice (FC) nu au depistat niciun efect al azatioprinei (AZA), corticosteroizilor orali (CO) sau micofenolatului de mofetil (MMF) asupra clearance-ului plasmatic al satralizumab.

Atât studiile *in vitro*, cât și cele *in vivo*, au evidențiat suprimarea expresiei enzimelor hepatice specifice CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4) de către citokine precum IL-6.

De aceea, se recomandă prudență la inițierea sau întreruperea tratamentului cu satralizumab în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent medicamente substrat pentru CYP450 3A4, 1A2, 2C9 sau 2C19, în special cele cu interval terapeutic îngust (precum warfarina, carbamazepina, fenitoina și teofilina), situație în care dozele se vor ajusta după cum este necesar.

Având în vedere timpul terminal prelungit de înjumătățire plasmatică a satralizumab, efectul acestuia poate persista timp de câteva săptămâni după întreruperea tratamentului.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea satralizumab la femeile gravide. Studiile efectuate la maimuță nu au evidențiat efecte dăunătoare în ceea ce privește toxicitatea pentru funcția de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea Enspryng pe durata sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă satralizumab se excretă în laptele matern la om. Este cunoscut faptul că IgG uman se excretă în lapte în primele zile după naștere, ajungând la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, riscul pentru sugar în scurtul interval menționat nu poate fi exclus. După acest interval, utilizarea Enspryng în perioada de alăptare se poate lua în considerare doar dacă este necesar din punct de vedere clinic.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul satralizumab asupra fertilității la om. Studiile în model animal nu au evidențiat efecte asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Enspryng nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate, observate au fost: cefalee (19,2%), artralgie (13,5%), scădere a numărului de limfocite (13,5%), hiperlipidemie (13,5%) și reacții legate de injectare (12,5%).

#### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul 3 sunt prezentate rezumativ reacțiile adverse raportate în asociere cu administrarea satralizumab în monoterapie sau în asociere cu TIS în cadrul studiilor clinice.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice (Tabelul 3) sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe. Reacțiile adverse sunt prezentate prin intermediul numărului de evenimente adverse la 100 pacienți-ani și a frecvențelor. Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse se bazează pe cifrele de frecvență și convenția următoare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ) mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  până la  $< 1/1\ 000$ ) și foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabelul 3: Reacții adverse**

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatic		Hipofibrinogenemie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperlipidemie	
Tulburări psihice		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Migrenă
Tulburări cardiace		Bradycardie
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Rinită alergică
Tulburări gastro-intestinale		Gastrită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Rigiditate musculo-scheletică
Tulburări generale și la nivelul oculului de administrare	Reacții legate de injectare	Edem periferic

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	
	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații diagnostice	Scădere a numărului de limfocite	Scădere a numărului de neutrofile, scădere a numărului de trombocite, creșterea transaminazelor, creșterea bilirubinei serice, creștere în greutate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Reacții legate de injectare (RAI)

RAI raportate la pacienții tratați cu satralizumab au fost predominant ușoare până la moderate și au survenit, în majoritatea cazurilor, în primele 24 de ore după injectare. Simptomele sistemice cel mai frecvent raportate au fost diareea și cefaleea. Reacțiile la locul injectării cel mai frecvent raportate au fost congestia cutanată, eritemul, pruritul, erupția cutanată tranzitorie și durerea.

##### Greutate corporală

În perioada de tratament dublu-orb a fost observată o creștere ponderală cu  $\geq 15\%$  față de greutatea corporală inițială la 3,8% dintre pacienții tratați cu satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS), comparativ cu 2,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (sau placebo în asociere cu TIS).

##### Valori anormale ale rezultatelor de laborator

###### *Neutrofile*

În perioada de tratament dublu-orb, scăderea valorilor neutrofilelor a fost observată la 31,7% dintre pacienții tratați cu satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS), comparativ cu 21,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (sau placebo în asociere cu TIS). Scăderile valorilor neutrofilelor au fost, în majoritate, temporare sau intermitente.

Dintre pacienții tratați cu satralizumab, 9,6% au avut scăderi ale neutrofilelor sub  $1 \times 10^9/l$ , comparativ cu 5,4% dintre cei care au primit placebo (sau placebo în asociere cu TIS).

###### *Trombocite*

În perioada de tratament dublu-orb, scăderea numărului trombocitelor (sub  $150 \times 10^9/l$ ) a fost observată la 24,0% dintre pacienții tratați cu satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS), comparativ cu 9,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo sau placebo cu TIS. Scăderile numărului de trombocite nu s-au corelat cu evenimente hemoragice.

Scăderile numărului de trombocite au fost, în majoritate, temporare, și nu s-au situat sub  $75 \times 10^9/l$ .

###### *Enzime hepatice*

În perioada de tratament dublu-orb, creșterea valorilor ALT sau AST a fost observată la 27,9 % și, respectiv, la 18,3% dintre pacienții tratați cu satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS), comparativ cu 12,2% și 13,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo sau placebo în asociere cu TIS. Creșterile au fost, în majoritate, mai mici de 3 x LSVN, au avut un caracter temporar și s-au remis fără întreruperea tratamentului cu satralizumab.

Cazurile de creștere a ALT sau AST peste 3 x LSVN au fost înregistrate la 2,9% și, respectiv, la 1,9% dintre pacienții tratați cu satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS). Aceste creșteri nu s-au corelat cu valori mărite ale bilirubinei totale.

Creșterea ALT peste 5 x LSVN a fost observată la 4 săptămâni după inițierea terapiei la un pacient (1%) tratat cu satralizumab în asociere cu TIS; ALT a revenit la valori normale după întreruperea tratamentului și satralizumab nu a fost reintrodus la acest pacient (vezi pct. 4.2 și 4.4)



### Parametri lipidici

În perioada de tratament dublu-orb, 10,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat satralizumab (în monoterapie sau în asociere cu TIS) au prezentat creșteri ale colesterolului total peste 7,75 mmol/l, comparativ cu 1,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (sau placebo cu IST); 20,2% dintre pacienții la care s-a administrat satralizumab au avut creșteri ale trigliceridelor peste 3,42 mmol/l, comparativ cu 10,8% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea satralizumab au fost studiate la 9 copii cu vârsta  $\geq 12$  ani. Se preconizează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii cu vârsta minimă de 12 ani sau peste vor fi similare cu cele observate la adulți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul va fi monitorizat îndeaproape, gestionat prin tratament simptomatic, cu instituirea de măsuri suportive, în funcție de necesitate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukine, cod ATC: L04AC19

#### Mecanism de acțiune

Satralizumab este un anticorp recombinant monoclonal (mAb) umanizat ce reprezintă o imunoglobulină G2 (IgG2), care se leagă de receptorul solubil membranar al IL-6 umane (IL-6R), împiedicând astfel semnalizarea IL-6 în aval prin intermediul acestor receptori.

Concentrațiile IL-6 în lichidul cefalorahidian și serul pacienților cu NMO și TSNMO sunt crescute în perioadele de activitate a bolii. Funcțiile IL-6 au fost implicate în patogeneza NMO și TSNMO, inclusiv activarea limfocitelor B, diferențierea celulelor B în plasmoblaști și în producerea de autoanticorpi patologici, de exemplu împotriva AQP4, o proteină a canalului de apă exprimată la nivelul astrocitelor din SNC, activarea și diferențierea celulelor Th17, inhibarea limfocitelor T reglatoare și modificări ale permeabilității barierei hematoencefalice.

#### Efecte farmacodinamice

În studiile clinice cu satralizumab în NMO și TSNMO au fost observate scăderi ale valorilor proteinei C reactive (PCR), fibrinogenului și complementului seric (C3, C4 și CH50).

#### Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea și siguranța satralizumab au fost evaluate în cadrul a două studii clinice pivot, de fază III derulate la pacienții diagnosticați cu TSNMO fie ca NMO IgG-AQP4 seropozitivă sau seronegativă [criteriile Wingerchuck 2006], sau ca TSNMO IgG-AQP4 seropozitivă [criteriile Wingerchuck 2007].

Studiul BN40898 a inclus pacienți adulți și adolescenți cu TSNMO și vârste cuprinse între 12-74 ani, tratați cu TIS în doze stabile, care prezentaseră cel puțin 2 recăderi în ultimii 2 ani dinainte de screening (cu cel puțin o recădere în ultimele 12 luni dinainte de screening) și scor pe scala de evaluare extinsă a dizabilității (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) de 0 până la 6,5, în timp ce studiul BN40900 a inclus pacienți adulți cu vârste între 18 și 74 de ani, netratați anterior cu TIS, cu cel puțin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni dinainte de screening și scor EDSS de 0 până la 6,5.

Ambele studii au inclus aproximativ 30% pacienți cu NMO seronegativi pentru IgG-AQP4.

Eficacitatea tratamentului în ambele studii a fost evaluată pe baza timpului până la prima recădere adjudecată de o Comisie independentă de evaluare a rezultatelor clinice (*Clinical Endpoint Committee*, CEC), recăderea fiind definită printr-o înrăutățire prespecificată EDSS și a scorului sistemelor funcționale (*Functional System Score*, FSS), evaluată în interval de 7 zile după raportarea simptomelor de către pacient (recădere adjudecată).

#### Studiul BN40898 (denumit și SA-307JG sau SAkuraSky)

Studiul BN40898 a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru evaluarea efectului satralizumab administrat în asociere cu TIS în doze stabile (doze de CO de până la 15 mg/zi [echivalente cu cele de prednisolon], AZA în doze de maximum 3 mg/kg și zi sau MMF în doze de până la 3000 mg/zi; la adolescenți s-a administrat o combinație de AZA și CO sau MMF și CO). Perioada dublu-orb a studiului a inclus 83 de pacienți seropozitivi și seronegativi pentru anticorpii IgG față de proteina AQP4 (76 adulți și 7 adolescenți). Pacienților li s-au administrat primele 3 doze de satralizumab de 120 mg sau placebo corespunzător prin injectare subcutanată în regiunea abdominală sau femurală la intervale de 2 săptămâni în primele 4 săptămâni și, ulterior, la fiecare 4 săptămâni.

Designul studiului și caracteristicile inițiale ale populației de pacienți din studiu sunt prezentate în tabelul 4.

**Tabelul 4: Design-ul studiului și caracteristile inițiale la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi, pentru studiul BN40898**

Denumirea studiului	Studiul BN40898 (pacienți IgG-AQP4 seropozitivi: N=55; ITT*: N=83)	
Designul studiului		
Populația de pacienți din studiu	Pacienți adolescenți și adulți cu NMO sau TSNMO tratați cu TIS în doze stabile Vârsta de 12-74 ani, ≥ 2 recăderi în ultimii 2 ani dinainte de screening (incluzând minimum o recădere în ultimele 12 luni dinainte de screening), scor EDSS de 0 până la 6,5	
Durata studiului pentru evaluarea eficacității	Determinată de evenimente** (26 recăderi adjudecate) Perioadă mediană de monitorizare: satralizumab 139,4 săptămâni, placebo 40,2 săptămâni (în populația ITT: 115,1 săptămâni și, respectiv 42,5 săptămâni)	
Grupuri de tratament, randomizare 1:1	Grupul A: satralizumab 120 mg s.c. Grupul B: placebo	
Caracteristici inițiale ale pacienților IgG-AQP4 seropozitivi	Satralizumab + IST (n=27)	Placebo + IST (n=28)
Diagnostic, n (%): NMO TSNMO	19 (70,4) 8 (29,6)	14 (50,0) 14 (50,0)
Vârsta medie în ani (DS) (min-max)	44,4 (15,7) (13 – 73)	43,4 (12,9) (14 – 65)
Vârșnici (≥ 65 ani), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescenți (≥12 până la <18 ani), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Distribuție pe sexe, n (%) sex masculin/ n (%) sex feminin	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Terapie imunosupresoare (TIS), n (%): Corticosteroizi orali (CO) Azatioprină (AZA) Micofenolat de mofetil (MMF) AZA + CO*** MMF + CO***	14 (51,9) 11 (40,7) 1 ( 3,7) 0 1 ( 3,7)	13 (46,4) 11 (39,3) 3 (10,7) 0 1 ( 3,6)

\* Populația tip intenție de tratament (ITT)

\*\* Pacienților fără recăderi adjudecate, tratați cu terapie de salvare, li s-a permis intrarea în perioada OLE (*open label extension*, extensie în regim deschis) a studiului și datele lor au fost cenzurate din analiza primară a eficacității.

\*\*\* Asociere terapeutică permisă la pacienți adolescenți

#### Studiul BN40900 (denumit și SA-309JG sau SakuraSky)

Studiul BN40900 a fost un studiu clinic randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru evaluarea efectului satralizumab administrat în monoterapie comparativ cu placebo. Studiul a inclus 95 de pacienți adulți seropozitivi și seronegativi pentru anticorpul IgG față de proteina AQP4. Pacienților li s-au administrat primele 3 doze de satralizumab de 120 mg sau placebo corespunzător prin injectare subcutanată în regiunea abdominală sau femurală la intervale de 2 săptămâni în primele 4 săptămâni și, ulterior, la fiecare 4 săptămâni.

Designul studiului și caracteristicile inițiale ale populației de pacienți din studiu sunt prezentate în tabelul 5.

**Tabelul 5: Designul studiului și caracteristicile inițiale la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi, pentru studiul BN40900**

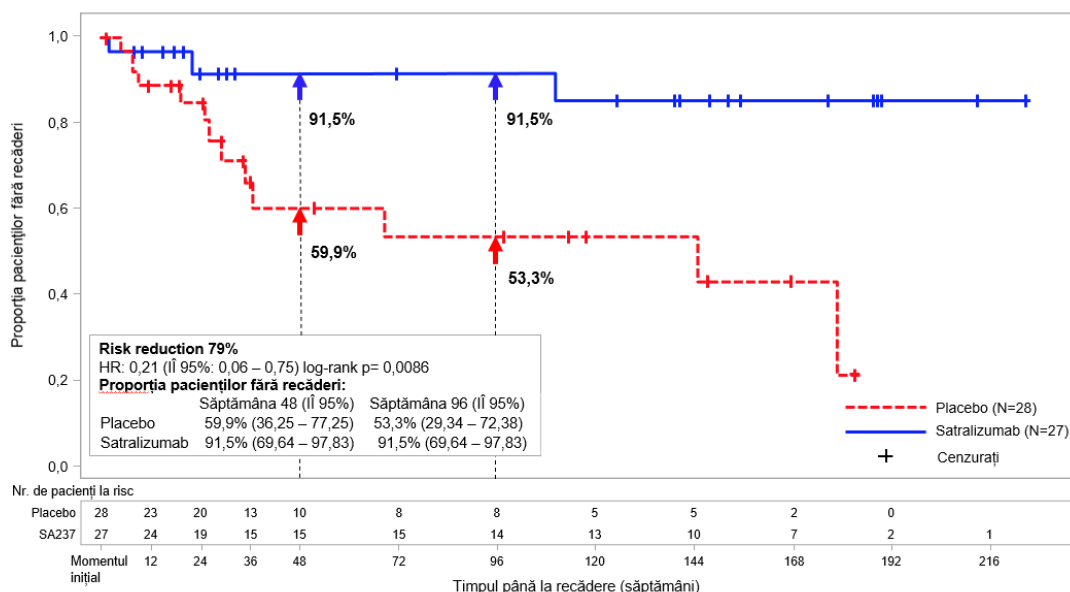
Denumirea studiului	Studiul BN40900 (pacienți IgG-AQP4 seropozitivi: N=64; ITT*: N=95)	
Designul studiului		
Populația de pacienți din studiu	Pacienți adulți cu NMO sau TSNMO Vârsta de 18-74 ani, ≥ 1 recădere sau prim episod în ultimele 12 luni dinainte de screening, scor EDSS de 0 până la 6,5. Pacienții fie primiseră anterior tratament anti-TSNMO pentru prevenția recăderilor, fie nu primiseră niciun tratament anterior	
Durata studiului pentru evaluarea eficacității	Determinată de evenimente (44 recăderi adjudecate sau 1,5 ani după data randomizării ultimului pacient înrolat, oricare dintre intervale este mai scurt) Perioadă mediană de monitorizare: satralizumab 96,7 săptămâni, placebo 60,1 săptămâni (în populația ITT: 95,4 săptămâni și, respectiv, 60,5 săptămâni)	
Grupuri de tratament, randomizare 2:1	Monoterapie: Grupul A: satralizumab 120 mg s.c. Grupul B: placebo	
Caracteristici inițiale ale pacienților IgG-AQP4 seropozitivi	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Diagnostic, n (%): NMO TSNMO	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)
Vârsta medie în ani (DS) (min-max)	46,0 (12,0) (21 – 70)	40,1 (11,5) (20 – 56)
Vârșnici (≥ 65 ani), n (%)	1 (2,4)	0
Distribuție pe sexe, n (%) sex masculin/ n (%) sex feminin	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

\* Populația tip intenție de tratament (ITT)

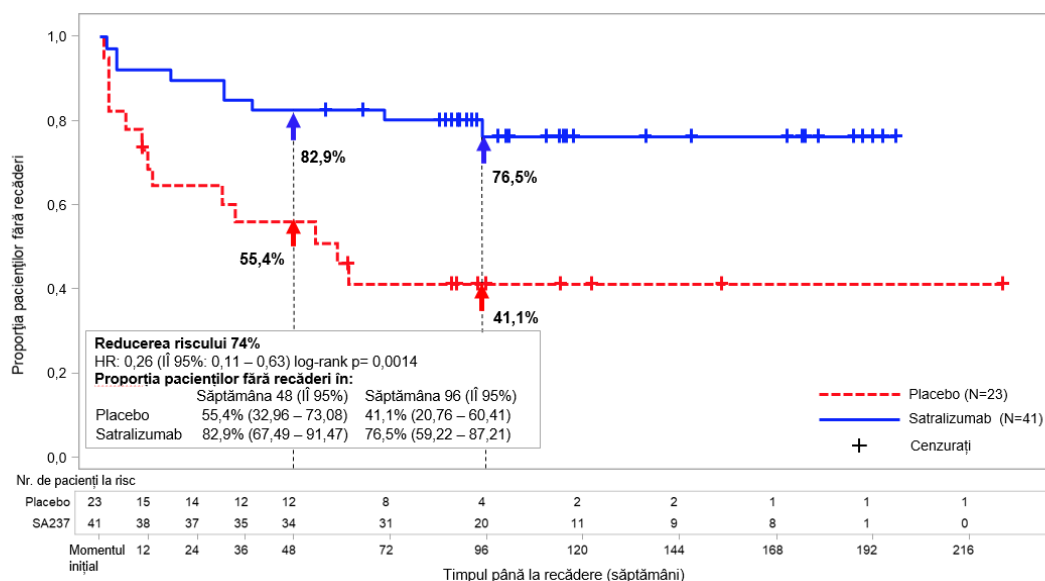
### Rezultatele primare de eficacitate

În cazul pacienților IgG-AQP4 seropozitivi, riscul relativ de apariție a recăderilor adjudicate a fost redus cu 79% (Raport de risc, *Hazard Ratio* (HR [Î 95%]: 0,21 [0,06-0,75]), în cadrul studiului BN40898 și cu 74% (HR [Î 95%]: 0,26 [0,11-0,63]) în studiul BN40900 (vezi Figurile 1 și 2). La combinarea datelor din studiile BN40898 și BN40900, tratamentul cu satralizumab, asociat sau nu cu TIS, s-a corelat cu o reducere a riscului total de 75% (HR [Î 95%]; 0,25 (0,12-0,50)) la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi. La 48 săptămâni, 85,7% dintre pacienții IgG-AQP4 seropozitivi tratați cu satralizumab nu prezentau nicio recădere adjudecată după administrarea în asociere cu TIS sau administrarea în monoterapie, comparativ cu 58,7% din grupul tratat cu placebo. La 96 săptămâni, 81,4% dintre pacienții IgG-AQP4 seropozitivi tratați cu satralizumab nu prezentau nicio recădere adjudecată după administrarea în asociere cu TIS sau administrarea în monoterapie, comparativ cu 47,2% din grupul tratat cu placebo. Eficacitatea nu a fost semnificativă la pacienții IgG-AQP4 seronegativi.

**Figura 1: Studiul BN40898 - timpul până la prima recădere adjudecată în perioada de tratament dublu-orb la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi**



**Figura 2: Studiul BN40900: Timpul până la prima recădere adjudecată în perioada de tratament dublu-orb la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi**



Tratamentul cu satralizumab la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi a redus rata anualizată a recăderilor adjudecate (RAR) cu 88% (raportul ratelor [RR]=0,122, Î 95%: 0,027 - 0,546; p=0,0039) în studiul BN40898 și cu 90% (RR=0,096, Î 95%: 0,020 - 0,473; p= 0,0086) în studiul BN40900, comparativ cu administrarea de placebo.

Necesitatea administrării terapiei de salvare (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobulină intravenos și/sau afereză [inclusiv plasmafereză sau schimb de plasmă] la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi tratați cu satralizumab a fost redusă cu 61% (raportul ratelor [RR]= 0,3930, Î 95%: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) față de pacienții tratați cu placebo în studiul BN40898 și cu 74% (OR = 0,2617, Î 95%: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) în studiu BN40900.

Tratamentul cu satralizumab la pacienții IgG-AQP4 seropozitivi a redus riscul de recădere severă, definită printr-o creștere a scorului EDSS  $\geq 2$  puncte față de evaluarea EDSS anterioară, cu 85% (timpul până la prima recădere severă adjudecată în timpul perioadei dublu-orb; HR=0,15, Î 95%:

0,02 - 1,25;  $p=0,0441$ ) în cadrul studiului BN40898 și cu 79% ( $HR=0,21$ ,  $I\hat{I}$  95%: 0,05 - 0,91;  $p=0,0231$ ) în studiul BN40900, comparativ cu tratamentul cu placebo.

### Criterii secundare de evaluare

Criteriile privind modificarea scorurilor de durere și oboseală față de valorile inițiale în săptămâna 24 nu au fost întrunite în studiile BN40898 și BN40900.

### Perioada de extensie în regim deschis

Analizele datelor colectate pe termen lung, inclusiv din perioada OLE (pe baza evenimentelor de recădere tratate cu terapie de salvare) au evidențiat că 58% și 73% dintre pacienții IgG-AQP4 seropozitivi tratați cu satralizumab nu prezentaseră nicio recădere după 120 de săptămâni de tratament, în care satralizumab li s-a administrat fie ca terapie asociată, fie în monoterapie.

### Imunogenitate

În studiul de fază III BN40898 (administrare în asociere cu TIS) și în studiul de fază III BN40900 (administrare în monoterapie), a fost observată apariția anticorpilor anti-medicament (*anti-drug antibodies*, ADA) la o proporție de 41% și, respectiv, 71% dintre pacienții tratați cu satralizumab în perioada dublu-orb. Nu se cunoaște în ce măsură ADA au capacitatea de a neutraliza mecanismul de legare a satralizumab.

Nivelul de expunere a fost mai scăzut la pacienții care prezentau ADA, însă prezența ADA nu a influențat în niciun fel siguranța și nu s-au observat efecte clare nici asupra eficacității medicamentului, nici asupra indicatorilor farmacodinamici ai atingerii țintei biomoleculare.

Tratamentul cu satralizumab a determinat o reducere similară a riscului de apariție a unei recăderi adjudecate la pacienții din studiile clinice de fază III, în pofida ratelor ADA diferite din studiile respective.

### Copii și adolescenți

În studiul BN40898 au fost înrolați în timpul perioadei dublu-orb 7 pacienți adolescenți. Vârsta medie a acestora a fost de 15,4 ani și greutatea corporală mediană de 79,6 kg. Pacienții au fost în majoritate de sex feminin ( $n=6$ ). Patru pacienți au fost de rasă caucaziană, 2 de rasă negroidă/afro-americană și un pacient de rasă asiatică. Trei (42,9%) pacienți adolescenți au fost IgG-AQP4 seropozitivi la screening (2 în grupul cu placebo și 1 în grupul cu satralizumab). În perioada de tratament dublu-orb, 1 din 3 adolescenți din grupul la care s-a administrat placebo și 1 din 4 adolescenți din grupul tratat cu satralizumab au prezentat câte un episod de recădere adjudecată. Din cauza dimensiunii mici a eșantionului, riscul relativ pentru criteriul principal reprezentat de timpul până la prima recădere adjudecată nu a fost calculat pentru acest subgrup. Doi pacienți adolescenți au fost înrolați suplimentar în perioada studiului deschis.

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Enspryng la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în TSNMO (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica satralizumab a fost caracterizată atât la voluntari sănătoși japonezi și de rasă caucaziană, cât și la pacienți cu NMO și TSNMO. Farmacocinetica la pacienți cu NMO și TSNMO cărora li s-au administrat dozele recomandate a fost caracterizată prin aplicarea unor metode de analiză FC populațională asupra unei baze de date a 154 pacienți.

Concentrația plasmatică în funcție de timp la pacienții cu NMO sau TSNMO cărora li s-a administrat satralizumab a fost descrisă cu exactitate prin intermediul unui model FC populațional

bicompartmental, cu eliminare paralelă liniară și eliminare mediată de ținta farmacologică (Michaelis-Menten) și cinetică de ordinul I a absorbției s.c. Parametrii farmacocinetici clearance și volum ai satralizumab au fost raportați alometric la greutatea corporală (prin intermediul funcției de putere cu un coeficient fix, de 0,75 și 1 pentru clearance și, respectiv, volumul de distribuție). S-a constatat faptul că greutatea corporală este o covariabilă semnificativă, clearance-ul și volumul de distribuție în compartimentul central ( $V_c$ ) la pacienții cu greutatea corporală de 123 kg (a 97,5-a percentilă a distribuției greutății) crescând cu 71,3% și, respectiv, cu 105%, în comparație cu un pacient având o greutate corporală de 60 kg.

Starea de echilibru farmacocinetic a fost atinsă pentru  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  și ASC (valori medii ( $\pm$ DS) după perioada de încărcare (8 săptămâni) astfel:  $C_{min}$ : 19,7 (12,2) mcg/ml,  $C_{max}$ : 31,5 (14,9) mcg/ml și ASC: 737 (386) mcg.ml/zi.

### Absorbție

Constanta ratei de absorbție a satralizumab a fost de 0,0104 /oră, rezultând un timp de înjumătățire a absorbției de circa 3 zile (66 ore) la doza recomandată (vezi pct. 4.2). Biodisponibilitatea a fost crescută (85,4%).

### Distribuție

Satralizumab parcurge un proces de distribuție bifazic. Volumul de distribuție în comportamentul central a fost de 3,46 l, iar volumul distribuției în compartimentul periferic a fost de 2,07 l. Clearance-ul intercompartimental a fost de 14 ml/oră.

### Metabolizare

Metabolizarea satralizumab nu a fost studiată în mod direct, deoarece anticorpii monoclonali sunt eliminați în special prin catabolizare.

### Eliminare

Clearance-ul total al satralizumab este dependent de concentrație. Clearance-ul liniar (reprezentând aproximativ jumătate din clearance-ul total la starea de echilibru în urma administrării dozei recomandate pentru pacienți cu NMO și TSNMO) este estimat la 2,50 ml/oră. Timpul de înjumătățire  $t_{1/2}$  terminal aferent este de aproximativ 30 de zile (interval 22-37 zile), conform datelor cumulate din studiile de fază 3.

### Grupe speciale de pacienți

Analizele farmacocinetice populaționale la pacienți adulți cu NMO sau TSNMO nu au evidențiat nicio influență relevantă a vârstei, sexului și rasei asupra farmacocineticii satralizumab. Deși greutatea corporală a influențat farmacocinetica satralizumab, nu se recomandă niciun fel de ajustări ale dozei în funcție de aceste caracteristici demografice.

### Copii și adolescenți

Datele obținute de la 8 pacienți adolescenți [vârsta de 13-17 ani] cărora li s-au administrat dozele utilizate la adulți nu evidențiază diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici ai satralizumab la această populație față de cei observați la populația adultă. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei.

### Vârstnici

Nu au fost derulate studii dedicate investigării FC satralizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani, cu toate acestea, în studiile BN40898 și BN40900 au fost incluși pacienți cu NMO sau TSNMO cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani.

### Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii oficiale care să investigheze efectul insuficienței renale asupra FC satralizumab. Cu toate acestea, pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei  $\geq 50$  ml/minut și  $< 80$  ml/minut) au fost incluși în studiile clinice de fază III. Pe baza analizei FC populaționale, nu există niciun impact asupra insuficienței renale asupra FC satralizumab, care este în conformitate cu mecanismele cunoscute de clearance al satralizumab. De aceea, ajustarea dozelor nu este necesară.

### Insuficiență hepatică

Nu au fost derulate studii oficiale care să investigheze efectul insuficienței hepatice asupra FC satralizumab (vezi pct. 4.2).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

### Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate la rozătoare pentru stabilirea potențialului carcinogen al satralizumab. Un studiu de toxicitate cronică derulat pe o perioadă de 6 luni la maimuța cynomolgus nu a evidențiat leziuni proliferative.

### Genotoxicitate

Nu au fost efectuate studii pentru stabilirea potențialului mutagen al satralizumab. Nu sunt anticipate efecte ale anticorpilor monoclonali asupra ADN-ului.

### Efecte toxice asupra funcției de reproducere:

Expunerea prenatală și postnatală cu satralizumab la maimuțe gestante și la progeniturile acestora nu a generat efecte adverse la femele, nu a afectat negativ dezvoltarea fetală, rezultatul la naștere sau supraviețuirea și dezvoltarea progeniturilor, inclusiv capacitatea cognitivă.

Concentrațiile de satralizumab în laptele matern au fost foarte scăzute ( $< 0,9\%$  din concentrațiile plasmatice maternelor corespunzătoare).

### Fertilitatea

Nu au fost observate efecte asupra organelor de reproducere masculine sau feminine atunci când satralizumab a fost administrat pe termen lung la maimuță.

### Sindromul eliberării de citokine

Pe baza studiilor *in vitro* cu sânge uman, riscul de eliberare a citokinelor proinflamatorii în urma tratamentului cu satralizumab este considerat scăzut sub aspectul incidenței și al creșterii concentrației de citokine.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Histidină  
Acid aspartic  
Arginină  
Poloxamer 188  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).  
A nu se congela. A nu se utiliza seringă dacă a fost păstrată la congelator.  
Seringa se va păstra permanent uscată.

A se păstra SPU în cutie pentru a fi protejată de lumină și umezeală.

Dacă nu a fost deschis și a fost ținut în cutie, seringă poate fi scoasă de la frigider la temperaturi situate sub 30°C, o perioadă unică de până la 8 zile. La sfârșitul acestei perioade de păstrare la temperatura camerei, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider și trebuie utilizat sau eliminat.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

1 ml de soluție în SPU (polimer) cu ac fix din oțel inoxidabil prevăzut cu teacă rigidă din polipropilenă-cauciuc butilic clorurat și garnitură de etanșeizare cap-piston din cauciuc butilic clorurat. SPU este etichetată și preasamblată cu o protecție automată a acului, piston și aripioare extinse pentru prindere.

Cutie cu 1 SPU și ambalaj multiplu cu 3 (3 cutii cu 1) SPU. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

După scoaterea cutiei de la frigider și desigilarea acesteia, se va scoate SPU cu grijă din cutie, apucând seringă de cilindru. Este important ca SPU să fie lăsată să atingă temperatura camerei, așteptând 30 de minute înainte de a începe procesul de administrare.

Medicamentul nu trebuie folosit dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile sau dacă oricare dintre componentele SPU prezintă semne de deteriorare.

Injectia trebuie administrată imediat după scoaterea capacului și nu mai târziu de 5 minute, pentru a se evita uscarea medicamentului pe ac și înfundarea acestuia. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în interval de 5 minute de la îndepărtarea capacului, aceasta trebuie aruncată într-un recipient rezistent la perforare și trebuie utilizată o seringă preumplută nouă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1559/001  
EU/1/21/1559/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 24 Iunie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL( FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.  
(CPMC) 5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku,  
Tokyo, 115-8543  
Japonia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Enspryng în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului cardului de atenționare a pacientului, modului de diseminare și asupra altor aspecte ale cardului.

Obiectivul principal al cardului de atenționare a pacientului este de intensificare a comunicării privind riscul infecțiilor/ infecțiilor grave, pentru a se asigura că pacienții solicită asistență medicală în cazul semnelor sau simptomelor unei infecții, pentru a facilita diagnosticarea la timp a infecțiilor și că profesioniștii din domeniul sănătății sunt conștienți de necesitatea unor măsuri adecvate și în timp util.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Enspryng, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care îi îngrijesc, despre care se anticipează că vor prescrie, elibera, administra sau utiliza Enspryng, au acces la/vor primi cardul de atenționare a pacientului.

Cardul de atenționare a pacientului conține:

- informația că tratamentul cu Enspryng poate crește riscul infecțiilor
- un mesaj de atenționare referitor la solicitarea asistenței medicale în cazul primelor semne sau simptome ale unei infecții
- un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacienții, inclusiv în condiții de urgență, că pacientul este tratat cu Enspryng
- detaliile de contact ale medicului care a prescris Enspryng

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE EXTERIOARĂ DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enspryng 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
satralizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține satralizumab 120 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: histidină, acid aspartic, arginină, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 seringă preumplută  
120 mg/1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

Doar pentru administrare unică

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de  
utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină și umiditate

Dacă nu a fost deschis și a fost ținut în cutie, Enspryng poate fi scos de la frigider la temperaturi situate sub 30°C, o perioadă unică de până la 8 zile

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1559/001 1 seringă preumplută

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

enspryng 120 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ DE CARTON (CU CHENARUL ALBASTRU) –  
AMBALAJ MULTIPLU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enspryng 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
satralizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține satralizumab 120 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: histidină, acid aspartic, arginină, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii cu 1) seringi preumplute  
120 mg/1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

Doar pentru administrare unică

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de  
utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină și umiditate

Dacă nu a fost deschis și a fost ținut în cutie, Enspryng poate fi scos de la frigider la temperaturi situate sub 30°C, o perioadă unică de până la 8 zile

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1559/002 3 seringi preumplute (3 cutii cu 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

enspryng 120 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) - AMBALAJ MULTIPLU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enspryng 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
satralizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține satralizumab 120 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: histidină, acid aspartic, arginină, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.  
120 mg/1 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare subcutanată

Doar pentru administrare unică

A se lăsa seringă în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de  
utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină și umiditate

Dacă nu a fost deschis și a fost ținut în cutie, Enspryng poate fi scos de la frigider la temperaturi situate sub 30°C, o perioadă unică de până la 8 zile

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germany

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/21/1559/002 3 seringi preumplute (3 cutii cu 1)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

enspryng 120 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Enspryng 120 mg injecție  
satralizumab  
s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

120 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Enspryng 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută satralizumab**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va înmâna, suplimentar prospectului, un card de atenționare a pacientului, care conține informații importante de siguranță de care aveți nevoie înainte și în timpul tratamentului cu Enspryng. Păstrați acest card de atenționare la dumneavoastră tot timpul.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Enspryng și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enspryng
3. Cum să utilizați Enspryng
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enspryng
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **Instrucțiuni de utilizare**

#### **1. Ce este Enspryng și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Enspryng**

Enspryng conține substanța activă satralizumab. Este un tip de proteină denumită anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt un tip de proteine concepute pentru a recunoaște și a se atașa de o anumită substanță din organism.

##### **Pentru ce se utilizează Enspryng**

Enspryng este un medicament utilizat pentru tratamentul „tulburărilor din spectrul neuromielitei optice” (TSNMO) la adulți și persoane tinere cu vârsta peste 12 ani.

##### **Ce este TSNMO**

TSNMO este o boală a sistemului nervos central care afectează în special nervii optici și măduva spinării. Este cauzată de sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului) care funcționează încorect și atacă nervii din corp.



- Deteriorarea nervilor optici cauzează inflamație, provocând durere și pierderea vederii.
- Afectarea măduvei spinării cauzează slăbiciune și pierderea mobilității membrelor, desensibilizare tactilă și tulburări ale funcției intestinului și vezicii urinare.

În cursul unei crize de TSNMO, la nivelul sistemului nervos se produce fenomenul de inflamație. Acest lucru se întâmplă și în cazul reapariției bolii (recădere). Inflamația cauzează apariția unor simptome noi sau a unor simptome manifestate anterior de pacienți.

### **Cum acționează Enspryng**

Enspryng blochează activitatea unei proteine denumite „interleukina-6” (IL-6), implicată în procese ce conduc la deteriorarea și inflamația de la nivelul sistemului nervos. Prin blocarea efectelor sale, Enspryng reduce riscul de apariție a recăderilor sau crizelor de TSNMO.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enspryng**

### **Nu utilizați Enspryng:**

- dacă sunteți alergic la satralizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6).

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus sau nu sunteți sigur, nu utilizați Enspryng și adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **Atenționări și precauții**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de reacție alergică (vezi pct. 4. Reacții adverse posibile).

Înainte să utilizați Enspryng, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus (sau nu sunteți sigur).

### Infecții

Nu trebuie să utilizați Enspryng dacă aveți o infecție. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați semne de infecție** înaintea, în timpul sau după încheierea tratamentului cu Enspryng, cum ar fi:

- febră sau frisoane
- tuse persistentă
- durere în gât
- herpesul bucal sau herpesul genital (herpes simplex)
- zona zoster
- roșeață, inflamație, sensibilitate sau durere la nivelul pielii
- senzație sau stare de rău, diaree sau durere abdominală.

Veți găsi de asemenea aceste informații în cardul de atenționare a pacientului pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră. Este important ca dumneavoastră să păstrați acest card de atenționare la dumneavoastră tot timpul și să îl arătați medicului, asistentei medicale sau persoanei care are grijă de dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră va aștepta până când infecția este controlată înainte de a vă administra Enspryng sau de a vă permite să continuați administrarea Enspryng.

## Vaccinări

**Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent orice fel de vaccin** sau dacă este posibil să vi se administreze un vaccin în viitorul apropiat.

- Medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți nevoie să vi se efectueze vreun vaccin înainte de a începe tratamentul cu Enspryng.
- Nu trebuie să vi se efectueze vaccinuri cu virus viu sau viu-atenuat (spre exemplu, BCG împotriva tuberculozei sau vaccinuri împotriva febrei galbene) în timp ce sunteți tratat cu Enspryng.

## Enzime hepatice

Enspryng poate avea efecte asupra ficatului dumneavoastră și crește cantitatea anumitor enzime hepatice din sângele dumneavoastră. Medicul vă va efectua teste de sânge înainte de a vi se administra Enspryng, și în timpul tratamentului dumneavoastră, pentru verificarea modului de funcționare a ficatului. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă observați unul dintre aceste semne ale afectării ficatului în timpul sau după încheierea tratamentului cu Enspryng:

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- senzație sau stare de rău
- durere abdominală

## Numărul celulelor albe din sânge

Înainte de a vi se administra Enspryng și pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica numărul celulelor albe din sângele dumneavoastră.

## **Copii și tineri**

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani. Acest lucru se datorează faptului că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

## **Enspryng împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent medicamente cum ar fi warfarina, carbamazepina și teofilina deoarece dozele ar putea fi ajustate.

## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să întrerupeți alăptarea pe durata administrării Enspryng. Nu se cunoaște dacă Enspryng se excretă în laptele matern.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca tratamentul cu Enspryng să vă influențeze capacitatea de a conduce un autovehicul, de a merge cu bicicleta sau de a folosi mașini sau utilaje.

### **3. Cum să utilizați Enspryng**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### **Cât de mult Enspryng trebuie utilizat**

Fiecare injecție conține 120 mg de satralizumab. Prima injecție va fi administrată sub supravegherea medicului dumneavoastră sau a asistentei medicale.

- Primele trei injecții se administrează o dată la 2 săptămâni. Acestea sunt denumite „doze de încărcare”.
- După aceea, injecțiile se administrează o dată la 4 săptămâni. Acestea sunt denumite „doze de întreținere”. Continuați injecțiile la fiecare 4 săptămâni atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

#### **Cum să utilizați Enspryng**

- Enspryng se administrează prin injectare sub piele (subcutanat).
- La fiecare administrare se injectează întregul conținut al seringii.

La început, este posibil ca Enspryng să vă fie administrat de medic sau de asistenta medicală. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide că vă puteți administra singur Enspryng sau că acesta poate fi administrat de persoana adultă care vă îngrijește.

- Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește veți/va fi instruit(ă) cu privire la modul de injectare Enspryng.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți întrebări legate de administrarea injecțiilor.

Citiți cu atenție și urmați „Instrucțiunile de utilizare” de la sfârșitul acestui prospect, care se referă la modul de injectare a Enspryng.

#### **Dacă utilizați mai mult Enspryng decât trebuie**

Deoarece Enspryng este într-o seringă preumplută, este improbabil să vă administrați o doză prea mare. Cu toate acestea, dacă aveți îngrijorări în această privință, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Trebuie să-l contactați pe medicul dumneavoastră dacă, din greșală, v-ați injectat mai multe doze de Enspryng decât trebuie. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului atunci când mergeți în consultație la medic.

#### **Dacă uitați să utilizați Enspryng**

Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficient, este foarte important să nu întrerupeți administrarea injecțiilor.

Dacă injecțiile sunt administrate de către medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală și lipșiți de la o programare, stabiliți imediat o altă programare.

Dacă vă administrați singur injecțiile cu Enspryng și omiteți o injecție, injectați-o în cel mai scurt timp posibil. Nu așteptați până la momentul planificat pentru doza următoare. După ce ați administrat doza omisă, injecția următoare trebuie injectată fie:

- pentru dozele de încărcare - după 2 săptămâni
- pentru dozele de întreținere - după 4 săptămâni

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

## **Dacă încetați să utilizați Enspryng**

Nu întrerupeți brusc administrarea Enspryng fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții alergice**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la secția de urgențe a celui mai apropiat spital dacă aveți orice semne de reacții alergice în timpul administrării injecției sau după aceasta. Acestea includ:

- senzație de apăsare în piept sau respirație șuierătoare
- senzație de scurtare a respirației
- febră sau frisoane
- amețeli severe sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau feței
- mâncărimi severe, urticarie sau erupție pe piele.

Nu luați doza următoare până nu ați vorbit cu medicul dumneavoastră despre aceste reacții și medicul v-a recomandat să luați următoarea doză.

#### **Reacții legate de injectare (foarte frecvente: pot afecta peste 1 din 10 persoane)**

În majoritatea cazurilor, aceste reacții sunt ușoare, dar în unele cazuri pot fi grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele semne în timpul sau după administrarea injecției, în special în primele 24 de ore după injecție:

- roșeață, mâncărime, durere sau inflamație la locul administrării injecției
- erupție pe piele, roșeață sau mâncărimi sau urticarie
- bufeuri de căldură
- durere de cap
- iritație, inflamație sau durere în gât
- senzație de scurtare a respirației
- tensiune arterială scăzută (amețeli și senzația de cap ușor)
- febră sau frisoane
- senzație de oboseală
- senzație sau stare de rău, sau diaree
- accelerarea bătăilor inimii, senzație de zbatere în piept sau bătăi puternice ale inimii (palpitații).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre simptomele de mai jos.

#### **Alte reacții adverse:**

##### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- durere de cap
- durere la nivelul articulațiilor
- valori crescute ale lipidelor (grăsimilor) din sânge
- valori scăzute ale leucocitelor din sânge, evidențiate în teste

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- senzație de rigiditate
- migrene
- ritm încetinit al bătăilor inimii (bradicardie)
- creștere a tensiunii arteriale
- incapacitate de a adormi
- umflarea picioarelor, labei piciorului sau mâinilor
- erupție sau mâncărimi pe piele
- alergii sau rinită alergică
- inflamație a stomacului (gastrită), inclusiv durere de stomac și greață
- creștere în greutate
- analize de sânge care arată:
  - niveluri scăzute de fibrinogen (o proteină cu rol în coagularea sângelui)
  - niveluri crescute ale enzimelor hepatice (transaminaze, posibile semne ale afectării ficatului)
  - niveluri crescute ale bilirubinei (posibile semne ale afectării ficatului)
  - niveluri scăzute ale trombocitelor în sânge (care pot conduce la sângerări și formarea cu ușurință a vânătașilor)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Enspryng**

- Nu păstrați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta de pe seringă preumplută și pe cutie după ‘EXP’. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A nu se utiliza seringă dacă a fost păstrată la congelator. Seringa se va păstra permanent uscată.
- Seringile preumplute trebuie păstrate în cutie pentru a fi protejate de lumină și umezeală.
- Dacă nu a fost deschis și a fost ținut în cutie, Enspryng poate fi scos de la frigider la temperaturi situate sub 30°C, o perioadă unică de până la 8 zile. Nu reintroduceți Enspryng în frigider.
- Nu utilizați și aruncați seringă preumplută dacă a fost lăsată afară din frigider mai mult de 8 zile.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule. Enspryng este un lichid incolor până la ușor gălbui.

Medicamentul trebuie injectat imediat după scoaterea capacului și nu mai târziu de 5 minute, pentru a evita uscarea medicamentului pe ac și înfundarea acestuia. Dacă seringă preumplută nu este utilizată în interval de 5 minute de la scoaterea capacului, aceasta trebuie aruncată într-un recipient-rezistent la perforare și trebuie utilizată o seringă preumplută nouă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Enspryng

- Substanța activă este satralizumab. Fiecare seringă preumplută conține satralizumab 120 mg în 1 ml.
- Celelalte componente sunt histidină, acid aspartic, arginină, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Enspryng și conținutul ambalajului

- Enspryng este un lichid incolor până la ușor gălbui.
- Enspryng este o soluție injectabilă.
- Fiecare ambalaj de Enspryng conține 1 seringă preumplută. Fiecare ambalaj multiplu de Enspryng conține 3 (3 cutii cu 1) seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

### Fabricantul

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 12 794 500

#### **Malta**

(see Ireland )

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

## **Instrucțiuni de utilizare**

**Citiți aceste instrucțiuni de utilizare:**

- **Înainte de a începe să utilizați seringă preumplută**
- **La fiecare reînnoire a prescripției medicale, deoarece este posibil ca acestea să conțină informații noi.**
- Aceste informații nu înlocuiesc consultațiile cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală referitor la afecțiunea sau tratamentul dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide dacă puteți administra singur Enspryng sau acesta poate fi administrat de către persoana care vă îngrijește la domiciliu. Acesta vă va arăta, dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește, care este modul corect și sigur de a utiliza seringă înainte să o folosiți pentru prima dată.
- Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **Informații importante**

- Fiecare seringă este preumplută cu medicamentul denumit Enspryng.
  - Fiecare cutie de Enspryng conține doar o seringă preumplută.
  - Fiecare seringă preumplută poate fi utilizată o singură dată.
  - Nu trebuie să utilizați seringile în comun cu alte persoane.
  - Nu trebuie să scoateți capacul acului decât în momentul în care sunteți pregătit să injectați Enspryng.
  - Nu trebuie să utilizați seringă dacă a fost scăpată pe jos sau este deteriorată.
  - Nu trebuie să încercați să dezasamblați seringă.
  - Nu trebuie să lăsați seringă în locuri nesupravegheate.
  - Nu trebuie să reutilizați aceeași seringă.
-



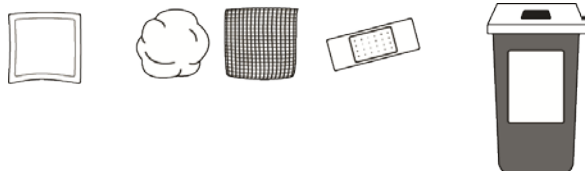
---

## **Materiale necesare pentru administrarea injecției**

### **Fiecare cutie de Enspryng conține:**

- 1 seringă preumplută pentru o singură utilizare.

### **De asemenea, veți avea nevoie de următoarele, care nu sunt incluse în cutie:**



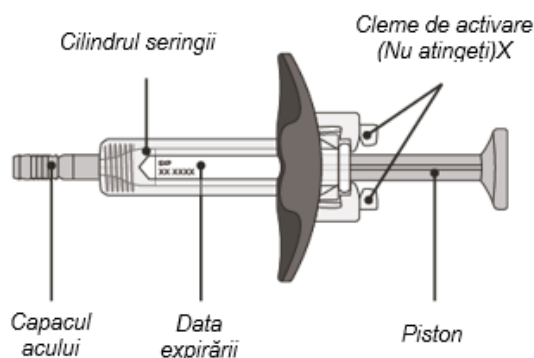
- 1 tampon cu alcool
  - 1 tampon de vată sau bucată de tifon steril(ă)
  - 1 rolă mică de bandaj
  - 1 recipient rezistent la perforare pentru eliminarea în siguranță a capacului acului și a seringii utilizate. Vezi pasul 21 „Eliminarea Enspryng” de la sfârșitul acestor instrucțiuni de utilizare.
-

---

## Seringa preumplută cu Enspryng

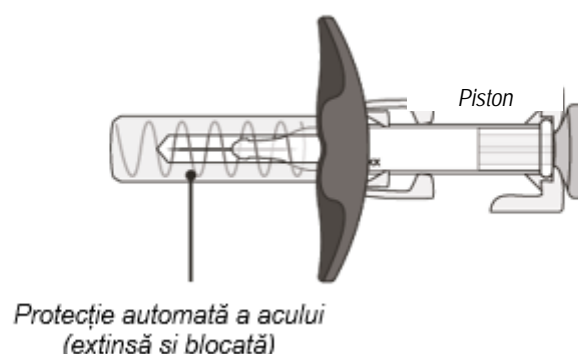
(vezi figura A și figura B)

Înainte de utilizare:



**Figura A**

După utilizare:



**Figura B**

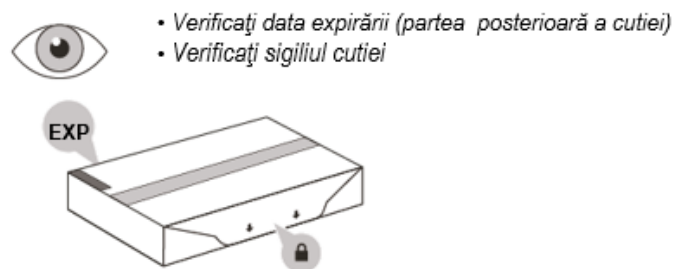
Seringa este prevăzută cu protecție automată a acului care glisează peste ac după terminarea injectiei.

---

## Pregătirea injectării Enspryng

1. Scoateți cutia care conține seringă din frigider și puneți-o pe o suprafață de lucru netedă și curată (cum ar fi o masă).
2. Verificați data expirării de pe partea posterioară a cutiei (**vezi figura C**). **Nu** utilizați medicamentul dacă a depășit data expirării.
3. Verificați ca partea anterioară a cutiei să fie sigilată (**vezi figura C**). **Nu** utilizați medicamentul dacă sigiliul este rupt.

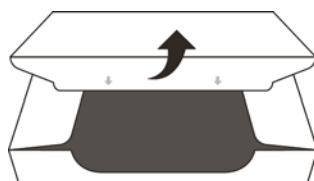
**Dacă s-a depășit data expirării sau sigiliul este rupt, consultați pasul 21 „Eliminarea Enspryng” și contactați-l pe medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**



**Figure C**

**Figura C**

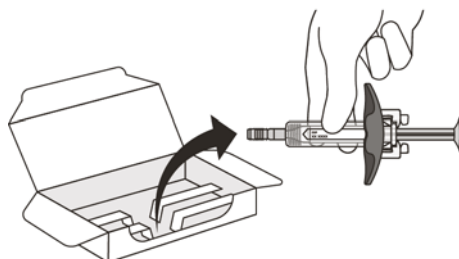
4. Deschideți cutia sigilată (vezi figura D).



**Figura D**

5. Scoateți cu grijă seringă din cutie apucând-o de cilindru (vezi figura E).

- Nu trebuie să întoarceți cutia invers pentru a scoate seringă.
- Nu trebuie să atingeți sistemul de protecție a activării. Acest lucru poate deteriora seringă.
- Nu trebuie să țineți seringă de piston sau de capacul acului.

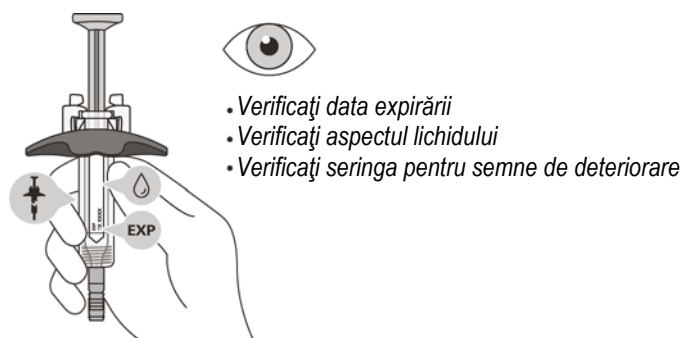


**Figura E**

## Verificați seringă

(vezi figura F)

6. Verificați data expirării de pe seringă. **Nu** utilizați seringă dacă este depășită data expirării.
  7. Verificați dacă seringă prezintă semne de deteriorare. **Nu** o utilizați dacă este fisurată sau spartă.
  8. Verificați dacă lichidul vizibil prin fereastra de vizualizare este limpede și incolor până la ușor gălbui. **Nu** injectați medicamentul dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.
- Este posibil să observați bule mici de aer în seringă. Acest lucru este normal și nu trebuie să încercați să le eliminați.



**Figura F**

**Dacă este depășită data expirării, seringă este deteriorată sau lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule, nu utilizați medicamentul. Consultați pasul 21 „Eliminarea Enspryng” și contactați-l pe medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.**

#### **Lăsați seringă să se încălzească la temperatura camerei**

9. După ce ați verificat seringă, puneți-o pe o suprafață de lucru curată și netedă (precum o masă) timp de **30 de minute**. Aceasta îi va permite să atingă temperatura camerei (**vezi figura G**).

Este important să lăsați seringă să ajungă treptat la temperatura camerei deoarece injectarea medicamentului rece poate cauza disconfort și face dificilă împingerea pistonului.

- Nu trebuie să grăbiți în niciun fel procesul de încălzire, prin încălzirea seringii prin orice metodă.
- Nu trebuie să scoateți capacul acului în timp ce așteptați ca seringă să atingă temperatura camerei.



**Figura G**

#### **Spălați-vă pe mâini**

10. Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun. (**vezi figura H**).

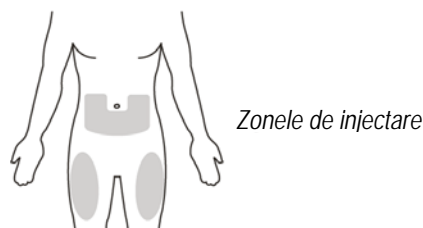


**Figura H**

#### **Alegeți locul de injectare**

11. Alegeți un loc de injectare fie:

- mai jos de stomac (în abdomen) sau,
- în zona frontală și de mijloc a pulpei (**vezi figura I**).



**Figura I**

- Nu trebuie să injectați într-o porțiune de 5 cm în jurul buricului.
- Nu trebuie să injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, iritată, aspră sau prezintă leziuni.

Alegeți un loc diferit de injectare **la fiecare nouă injecție. Alegeți un loc diferit de injectare la fiecare nouă injecție, la cel puțin 2,5 cm distanță de locul pe care l-ați folosit ultima dată.**

### Curățați locul de injectare

12. Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce.

- Nu trebuie să ventilați zona dezinfectată sau să suflați peste ea.
- Nu trebuie să mai atingeți locul de injectare înainte de administrarea injecției.

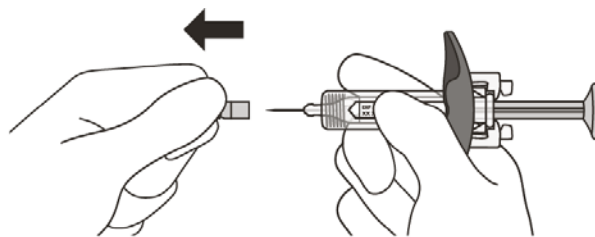


**Figura J**

### Injectarea Enspryng

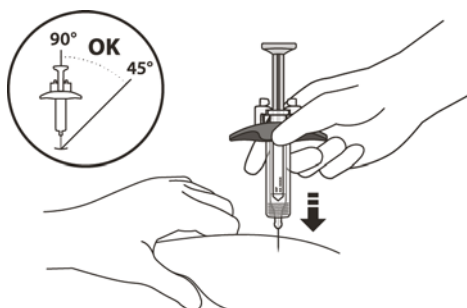
13. Apucați cilindrul seringii între degetul mare și arătător. Cu cealaltă mână, scoateți capacul acului prin tragere. Este posibil ca în vârful acului să apară o picătură de lichid. Acest lucru este normal și nu vă va afecta doza administrată (**vezi figura K**).

- **Utilizați seringă în cel mult 5 minute de la scoaterea capacului pentru a evita înfundarea acului.**
- Nu trebuie să scoateți capacul acului decât în momentul în care sunteți pregătit să injectați Enspryng.
- Nu trebuie să puneți înapoi capacul după ce l-ați scos deoarece acest lucru poate cauza deteriorarea acului.
- Nu trebuie să atingeți acul sau să îl lăsați să intre în contact cu orice suprafețe după scoaterea capacului.



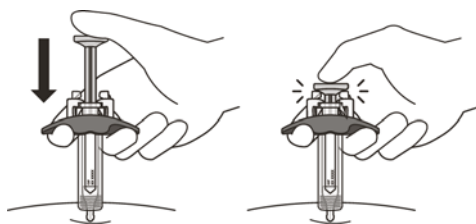
**Figura K**

14. Aruncați imediat capacul acului într-un recipient pentru obiecte ascuțite, rezistent la perforare. Vezi pasul 21 „Eliminarea Enspryng”.
15. Țineți cilindrul seringii între degetul mare și arătător. Cu cealaltă mână, apucați zona de piele pe care ați curățat-o. **(vezi figura L)**
16. Cu o mișcare rapidă, de înfigere, introduceți acul în piele la un unghi de 45° până la 90° **(vezi figura L)**.
  - Nu trebuie să schimbați unghiul de injectare în timpul efectuării injectiei.
  - Nu trebuie să introduceți acul din nou.



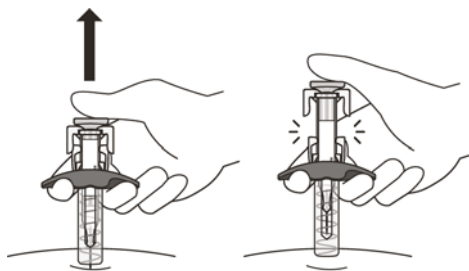
**Figura L**

17. După introducerea acului, eliberați pliul de piele.
18. Injectați încet întregul medicament împingând ușor pistonul până la capăt până la atingerea clemelor de protecție a activării **(vezi figura M)**.



**Figura M**

19. Eliberați încet pistonul și lăsați acul să iasă din piele la același unghi la care a fost introdus (**vezi figura N**).



**Figura N**

- **Acul va fi în acel moment acoperit de protecția automată a acului.** Dacă acul nu este acoperit, puneți cu grijă seringă într-un recipient pentru obiecte ascuțite, rezistent la perforare pentru a evita să vă înțepați. Vezi pasul 21 „Eliminarea Enspryng”.

---

### Îngrijirea locului de injectare

20. Este posibil să observați o mică sângerare la locul injectiei. Puteți aplica presiune peste locul injectării folosind un tampon de vată sau bucată de tifon până când sângerarea se oprește dar **nu trebuie** să frecați. Dacă este necesar, puteți acoperi zona în care ați injectat cu puțin bandaj. Dacă medicamentul ajunge în contact cu pielea, spălați zona cu apă.

### Eliminarea Enspryng

21. Nu încercați să reatașați capacul acului. Puneți seringă folosită într-un recipient pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare (**vezi figura O**). **Nu** aruncați seringă pe calea reziduurilor menajere și nu o reciclați.



**Figura O**

- Întrebați-l pe medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul de unde puteți achiziționa un recipient pentru „obiecte ascuțite” sau ce alte tipuri de recipiente rezistente la perforare puteți utiliza pentru a elimina în siguranță seringile și capacele de ace folosite, dacă nu aveți un astfel de recipient.
- Eliminați recipientul folosit pentru obiecte ascuțite conform instrucțiunilor furnizate de medic sau farmacist.
- Nu eliminați recipientul pentru obiecte ascuțite folosit pe calea reziduurilor menajere.
- Nu reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.