

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enspryng 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg satralizumab in 1 ml.

Satralizumab wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Kleurloze tot lichtgele vloeistof. De oplossing heeft een pH van ongeveer 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enspryng is als monotherapie of in combinatie met immunosuppressieve therapie geïndiceerd voor de behandeling van neuromyelitis optica-spectrumstoornissen (NMOSD) bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar of ouder, die seropositief zijn voor anti-aquaporine-4-IgG (AQP4-IgG) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van neuromyelitis optica (NMO) of NMOSD.

Dosering

Enspryng kan als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met orale corticosteroïden, azathioprine of mycophenolaatmofetil (zie rubriek 5.1). De dosering bij adolescente patiënten van ≥ 12 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg en volwassen patiënten is gelijk.

Oplaaddosis

De aanbevolen oplaaddosis is een subcutane injectie van 120 mg elke twee weken gedurende de eerste drie toedieningen (eerste dosis in week 0, tweede dosis in week 2 en derde dosis in week 4).

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is een subcutane injectie van 120 mg elke vier weken.

Duur van de behandeling

Enspryng is bedoeld voor langdurige behandeling.

Uitgestelde of gemiste doses

Wanneer een injectie wordt gemist, door een andere reden dan verhoogde leverenzymwaarden, moet die zo snel mogelijk worden toegediend zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosering voor uitgestelde of gemiste doses

Tijd sinds laatst toegediende dosis	Aanbevolen dosering bij uitgestelde of gemiste doses
Bij een gemiste oplaaddosis, of minder dan 8 weken gedurende de onderhoudsperiode	<p>De aanbevolen dosering moet zo spoedig mogelijk toegediend worden zonder te wachten tot de volgende geplande dosis.</p> <p><u>Oplaadperiode</u> Wanneer de tweede oplaaddosis is uitgesteld of gemist, moet deze dosis zo spoedig mogelijk toegediend worden; dien de derde (laatste) oplaaddosis 2 weken later toe.</p> <p>Wanneer de derde oplaaddosis is uitgesteld of gemist, moet deze dosis zo spoedig mogelijk toegediend worden; dien de eerste onderhoudsdosis 4 weken later toe.</p> <p><u>Onderhoudsperiode</u> Nadat de uitgestelde of gemiste dosis is toegediend moet het doseringsschema opnieuw ingesteld worden op elke 4 weken.</p>
8 weken tot minder dan 12 weken	De aanbevolen dosering moet op 0*, 2 weken en daarna elke 4 weken toegediend worden.
12 weken of langer	De aanbevolen dosering moet op 0*, 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken toegediend worden.

* '0 weken' is het tijdstip van de eerste toediening na de gemiste dosis.

Advies voor dosisaanpassing bij leverenzymafwijkingen

Als de verhoging van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) > 5x de bovengrens van normaal (ULN) is en gepaard gaat met welke verhoging dan ook van bilirubine, moet de behandeling worden gestaakt en wordt opnieuw opstarten niet aanbevolen.

Als de ALAT- of ASAT-verhoging > 5x ULN is en niet gepaard gaat met een verhoging van bilirubine, moet de behandeling worden onderbroken. De behandeling kan worden hervat met een dosis van 120 mg subcutaan elke vier weken wanneer de ALAT- en ASAT-waarden hersteld zijn tot normaal en op basis van een beoordeling van de voordelen en risico's van de behandeling bij de patiënt. Als de beslissing wordt genomen de behandeling te hervatten, moeten de leverparameters nauwlettend in de gaten worden gehouden en als vervolgens welke verhoging dan ook van ALAT/ASAT en/of bilirubine wordt waargenomen, moet de behandeling worden gestaakt en wordt opnieuw opstarten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 2: Aanbevolen dosering bij het hervatten van de behandeling na verhoogde leveraminotransferase

Tijd sinds laatst toegediende dosis	Aanbevolen dosering bij hervatten behandeling
Minder dan 12 weken	Behandeling moet worden hervat met de aanbevolen dosering, toegediend elke 4 weken.
12 weken of langer	Behandeling moet worden hervat met de aanbevolen dosering, toegediend op 0*, 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken.

* '0 weken' is het tijdstip van de eerste toediening na het hervatten van de behandeling.

Advies voor dosisaanpassing bij neutropenie

Als het neutrofielenaantal lager dan $1,0 \times 10^9/l$ is en bij herhaald testen wordt bevestigd, moet de behandeling worden onderbroken tot het neutrofielenaantal $> 1,0 \times 10^9/l$ is.

Advies voor dosisaanpassing bij verlaagd aantal trombocyten

Als het trombocytenaantal lager dan $75 \times 10^9/l$ is en bij herhaald testen wordt bevestigd, moet de behandeling worden onderbroken tot het trombocytenaantal $\geq 75 \times 10^9/l$ is.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De dosering bij adolescente patiënten van ≥ 12 jaar met een lichaamsgewicht van ≥ 40 kg en volwassen patiënten is gelijk (zie rubriek 5.1 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van satralizumab bij kinderen met een lichaamsgewicht van < 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van satralizumab zijn niet formeel onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van satralizumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

Verhoogde leverenzymwaarden zijn waargenomen tijdens de behandeling met satralizumab (zie rubriek 4.4 en 4.8). Voor dosisaanpassing zie hierboven de paragraaf *Advies voor dosisaanpassing bij leverenzymafwijkingen*.

Wijze van toediening

Satralizumab wordt toegediend als subcutane injectie met een enkelvoudige dosis van 120 mg in een voorgevulde spuit. De totale inhoud (1 ml) van de voorgevulde spuit moet worden toegediend.

De aanbevolen injectieplaatsen zijn de buik en het dijbeen. Injectieplaatsen moeten afgewisseld worden en injecties mogen nooit gegeven worden in moedervlekken, littekens of gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard of beschadigd is.

Uitgebreide instructies voor de toediening van satralizumab staan vermeld aan het eind van de bijsluiter.

Toediening door de patiënt en/of verzorger

De eerste injectie moet worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Na een adequate training over hoe de injectie voor te bereiden en toe te dienen, mag een volwassen patiënt/verzorger alle andere doses thuis toedienen als de behandelend arts vaststelt dat dit kan en de volwassen patiënt/verzorger de injectietechniek uit kan voeren.

Patiënten/zorgverleners moeten onmiddellijk medische hulp zoeken als de patiënt symptomen van ernstige allergische reacties ontwikkelt en moeten hun arts raadplegen om te bevestigen of de behandeling al dan niet kan worden voortgezet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

De toediening van satralizumab moet worden uitgesteld bij patiënten met een actieve infectie tot de infectie onder controle is (zie rubriek 4.2).

Oplettendheid voor tijdige detectie en diagnose van een infectie wordt aanbevolen bij patiënten die met satralizumab worden behandeld. Behandeling moet worden uitgesteld wanneer een patiënt een ernstige of opportunistische infectie ontwikkelt en een passende behandeling moet worden gestart, waarbij de patiënt wordt gemonitord. Patiënten moet worden verteld dat ze op tijd medische hulp moeten inschakelen in geval van klachten of verschijnselen van infecties om zo tijdige diagnose van infectie te bewerkstelligen. Patiënten moeten de patiëntenwaarschuwingskaart overhandigd krijgen.

Vaccinaties

Levende en levend verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met satralizumab gegeven worden, omdat de klinische veiligheid hiervan niet is vastgesteld. De tijd tussen toediening van levende en levend verzwakte vaccins en het starten van de behandeling met satralizumab moet in overeenstemming zijn met de huidige vaccinatierichtlijnen voor immunomodulerende middelen of immunosuppressiva.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van vaccinatie bij patiënten die behandeld worden met satralizumab. Het wordt voor alle patiënten aanbevolen om te voldoen aan alle immunisaties volgens de huidige immunisatierichtlijnen alvorens te starten met de behandeling met satralizumab.

Leverenzymen

Lichte en matige verhogingen van levertransaminasen zijn waargenomen bij de behandeling met satralizumab en de meeste stijgingen waren lager dan 5x ULN (zie rubriek 4.8).

De ALAT- en ASAT-waarden moeten elke vier weken worden gecontroleerd tijdens de eerste drie maanden van de behandeling, vervolgens een jaar lang elke drie maanden en daarna wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

Behandeling met satralizumab moet worden gestaakt bij patiënten met een ALAT of ASAT > 5x ULN (zie rubriek 4.2).

Neutrofielenaantal

Dalingen van neutrofielenaantallen zijn waargenomen na de behandeling met satralizumab (zie rubriek 4.8). Het neutrofielenaantal moet 4 tot 8 weken na aanvang van de behandeling worden gecontroleerd en daarna wanneer dit klinisch geïndiceerd is. Voor advies over dosisonderbreking, zie rubriek 4.2.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Farmacokinetische populatieanalyses tonen geen invloed aan van azathioprine, orale corticosteroïden of mycofenolaatmofetil op de klaring van satralizumab.

Zowel *in-vitro*- als *in-vivo*-onderzoeken hebben aangetoond dat de expressie van specifieke hepatische CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4) wordt onderdrukt door cytokines zoals IL-6.

Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer de behandeling met satralizumab gestart of gestopt wordt bij patiënten die behandeld worden met substraten van CYP450 3A4, 1A2, 2C9 of 2C19, met name degenen met een nauwe therapeutische index (waaronder warfarine, carbamazepine, fenytoïne en theofylline), en de dosis moet worden aangepast waar nodig.

Aangezien de eliminatiehelfwaardetijd van satralizumab verlengd is, kan het effect van satralizumab nog enkele weken aanhouden na het stoppen van de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van satralizumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van onderzoek bij apen duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Enspryng te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of satralizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat humaan IgG wordt uitgescheiden in de moedermelk tijdens de eerste dagen na de bevalling en dat dit snel daarna afneemt naar lage concentraties, met als gevolg dat een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen gedurende deze korte periode niet kan worden uitgesloten. Daarna kan behandeling met Enspryng worden overwogen tijdens de borstvoeding als dit klinisch geïndiceerd is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van satralizumab op de vruchtbaarheid van de mens. Uit dieronderzoek is geen verminderde mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enspryng heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen die werden gezien waren: hoofdpijn (19,2%), artralgie (13,5%), verlaagd aantal witte bloedcellen (13,5%), hyperlipidemie (13,5%) en injectiegerelateerde reacties (12,5%).

Overzichtstabel met bijwerkingen

In tabel 3 staat een samenvatting van de bijwerkingen die zijn gemeld in verband met het gebruik van satralizumab als monotherapie of in combinatie met immunosuppressieve therapie (IST) in klinische onderzoeken.

De bijwerkingen die optraden tijdens klinische onderzoeken (tabel 3) worden weergegeven per MedDRA-systeem/orgaanklasse. De bijwerkingen worden weergegeven als het aantal voorvallen per 100 patiëntjaren en per frequentie-aantallen. De bijbehorende frequentie categorie van elke bijwerking is gebaseerd op frequentie-aantallen en de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	
	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Hypofibrinogenemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperlipidemie	
Psychische stoornissen		Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine
Hartaandoeningen		Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Allergische rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen		Gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie	Musculoskeletale stijfheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectiegerelateerde reacties	Perifeer oedeem
Onderzoeken	Aantal witte bloedcellen verlaagd	Aantal neutrofielen verlaagd Aantal trombocyten verlaagd Transaminasen verhoogd Bilirubine in bloed verhoogd Gewichtstoename

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectiegerelateerde reacties (IRR's)

IRR's die zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met satralizumab waren voornamelijk licht tot matig van ernst en de meeste traden op binnen 24 uur na de injecties. De meest gemelde systemische symptomen waren diarree en hoofdpijn. De meest gemelde lokale reacties op de injectieplaats waren roodheid, erytheem, pruritus, huiduitslag en pijn.

Lichaamsgewicht

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode werd een toename in lichaamsgewicht van $\geq 15\%$ ten opzichte van baseline gezien bij 3,8% van de patiënten die werden behandeld met satralizumab (als monotherapie of in combinatie met IST) vergeleken met 2,7% van de patiënten die placebo (of placebo plus IST) kregen.

Laboratoriumafwijkingen

Neutrofielen

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode werd een verlaagd aantal neutrofielen gezien bij 31,7% van de patiënten die behandeld werden met satralizumab (als monotherapie of in combinatie met IST) in vergelijking met 21,6% van de patiënten die placebo kregen (of placebo plus IST). De meerderheid van de gevallen met een verlaagd aantal neutrofielen was van voorbijgaande aard of intermitterend.

Bij 9,6% van de patiënten die satralizumab kregen was het aantal neutrofielen minder dan $1 \times 10^9/l$ in vergelijking met 5,4% die placebo kregen (of placebo plus IST).

Trombocyten

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode traden dalingen (onder de $150 \times 10^9/l$) van het aantal trombocyten op bij 24,0% van de patiënten die werden behandeld met satralizumab (als monotherapie of in combinatie met IST) in vergelijking met 9,5% van de patiënten die placebo of placebo plus IST kregen. De daling van het aantal trombocyten ging niet gepaard met bloedingen.

De meerderheid van de dalingen in het aantal trombocyten was van voorbijgaande aard en kwam niet onder de $75 \times 10^9/l$.

Leverenzymen

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode traden ALAT- of ASAT-verhogingen op bij respectievelijk 27,9% en 18,3% van de patiënten die behandeld werden met satralizumab (als monotherapie of in combinatie met IST), in vergelijking met 12,2% en 13,5% van de patiënten die placebo of placebo plus IST kregen. De meerderheid van de verhogingen lag onder de 3x ULN, was van voorbijgaande aard en herstelde zonder onderbreking van satralizumab.

Een verhoging van ALAT of ASAT van $> 3x$ ULN trad op bij respectievelijk 2,9% en 1,9% van de patiënten die werden behandeld met satralizumab (als monotherapie of in combinatie met IST). Deze verhogingen gingen niet gepaard met stijgingen in totaal bilirubine.

ALAT-verhogingen boven de 5x ULN werden gezien 4 weken na aanvang van de behandeling bij één (1%) patiënt die satralizumab kreeg in combinatie met IST; deze waarden normaliseerden na staking van satralizumab en satralizumab werd niet hervat bij deze patiënt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lipideparameters

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode was bij 10,6% van de patiënten die satralizumab kregen (als monotherapie of in combinatie met IST) sprake van verhoging in totaal cholesterol van hoger dan 7,75 mmol/l in vergelijking met 1,4% van de patiënten die placebo kregen (of placebo plus IST). Bij 20,2% van de patiënten die satralizumab kregen, was sprake van verhogingen in triglyceriden boven de 3,42 mmol/l in vergelijking met 10,8% van de patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van satralizumab zijn onderzocht bij 9 kinderen van 12 jaar of ouder. De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen vanaf 12 jaar oud zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis moet de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden, symptomatisch behandeld worden en moeten de nodige ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers
ATC-code: L04AC19

Werkingsmechanisme

Satralizumab is een gehumaniseerd recombinant monoklonaal antilichaam (mAb) tegen immunoglobuline G2 (IgG2) dat zich bindt aan de oplosbare en membraangebonden humane IL-6-receptor (IL-6R) en voorkomt hierdoor verdere IL-6-signalering via deze receptoren.

IL-6-concentraties zijn verhoogd in het cerebrospinale vocht en serum van patiënten met NMO en NMOSD tijdens perioden van ziekteactiviteit. IL-6-functies zijn betrokken bij de pathogenese van NMO en NMOSD, waaronder B-celactivatie, B-celdifferentiatie naar plasmablasten en de productie van pathologische auto-antilichamen, bijvoorbeeld tegen AQP4, een waterkanaaleiwit dat voornamelijk tot expressie komt in het centraal zenuwstelsel (CZS), Th17-celactivatie en differentiatie, regulatoire T-celremming en verandering van de permeabiliteit van de bloedhersenbarrière.

Farmacodynamische effecten

Tijdens klinische onderzoeken met satralizumab bij NMO en NMOSD werden verlagingen van C-reactief proteïne (CRP), fibrinogeen en complement (C3, C4 en CH50) gezien.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van satralizumab werden beoordeeld in twee klinische fase III-registratieonderzoeken bij patiënten met NMOSD (gediagnosticeerd als AQP4-IgG-seropositieve of -seronegatieve NMO [Wingerchuck 2006-criteria] of als AQP4-IgG-seropositieve NMOSD [Wingerchuck 2007-criteria]).

Onderzoek BN40898 bevatte volwassen en adolescente patiënten met NMOSD van 12-74 jaar oud die stabiel werden behandeld met IST, ten minste 2 relapsen ervaarden in de 2 jaar voor screening (met ten minste 1 relaps binnen de 12 maanden voor screening) en een *expanded disability status*-schaal (EDSS)-score hadden van 0 tot 6,5. Anderzijds bevatte onderzoek BN40900 volwassen patiënten van 18-74 jaar oud zonder eerdere behandeling met IST en met ten minste 1 relaps of eerste aanval binnen de 12 maanden voor screening en een EDSS-score van 0 tot 6,5.

Beide onderzoeken bevatten ongeveer 30% AQP4-IgG-seronegatieve patiënten met NMO.

De werkzaamheid werd in beide onderzoeken beoordeeld op basis van de tijd tot eerste relaps zoals vastgesteld door een onafhankelijke *clinical endpoint*-commissie (CEC), waarbij relaps werd gedefinieerd volgens vooraf gespecificeerde verslechtering in de EDSS- en *functional system*-score (FSS)-criteria beoordeeld in de 7 dagen nadat de symptomen werden gemeld door de patiënt (vastgestelde relaps).

Onderzoek BN40898 (ook wel SA-307JG of SakuraSky)

Onderzoek BN40898 was een gerandomiseerd, multicenter-, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek om het effect te beoordelen van satralizumab in combinatie met stabiele IST (orale corticosteroiden tot maximaal 15 mg/dag [prednisolonequivalent], azathioprine tot maximaal 3 mg/kg/dag of mycofenolaatmofetil tot maximaal 3000 mg/dag; adolescenten kregen een combinatie van azathioprine en orale corticosteroiden of mycofenolaatmofetil en orale corticosteroiden. De dubbelblinde periode van het onderzoek bevatte 83 AQP4-IgG-seropositieve en -seronegatieve patiënten (76 volwassenen en 7 adolescenten). Patiënten kregen de eerste 3 enkelvoudige subcutane injecties met 120 mg satralizumab of placebo in de buik of het dijbeen elke 2 weken gedurende de eerste 4 weken en daarna eenmaal per 4 weken.

De onderzoeksopzet en baselinekenmerken van de onderzoekspopulatie staan in tabel 4.

Tabel 4: Onderzoeksopzet en baselinekenmerken bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten in onderzoek BN40898

Onderzoek	BN40898 (AQP4-IgG-seropositief: N=55; ITT*: N=83)	
Onderzoeksopzet		
Onderzoekspopulatie	Adolescente en volwassen patiënten met NMO of NMOSD behandeld met een stabiele IST Leeftijd 12-74 jaar, ≥ 2 relapsen in de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan de screening (met ten minste één relaps in de 12 maanden voorafgaand aan de screening), EDSS van 0 tot 6,5	
Onderzoeksduur voor beoordeling van de werkzaamheid	Voorvalgedreven** (26 vastgestelde relapsen) Mediane follow-up tijd: satralizumab 139,4 weken, placebo 40,2 weken (in ITT: respectievelijk 115,1 en 42,5 weken)	
Behandelgroepen die 1:1 zijn gerandomiseerd	Groep A: satralizumab 120 mg subcutaan Groep B: placebo	
Baselinekenmerken van AQP4-IgG-seropositieve patiënten	Satralizumab + IST (n=27)	Placebo + IST (n=28)
Diagnose, n (%): NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD) (min.-max.)	44,4 (15,7) (13 – 73)	43,4 (12,9) (14 – 65)
Ouderen (≥ 65 jaar), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescenten (van 12 tot 18 jaar), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Geslacht, n (%) mannelijk/ n (%) vrouwelijk	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Immunosuppressieve therapie (IST), n (%):		
Orale corticosteroïden (OC's)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azathioprine (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mycofenolaatmofetil (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + OC's***	0	0
MMF + OC's***	1 (3,7)	1 (3,6)

* *Intention-to-treat* (ITT)

** Patiënten die reddingstherapie kregen zonder vastgestelde relaps konden worden geïncubeerd in de open-label extensieperiode en werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse

*** Combinatie toegestaan voor adolescente patiënten

Onderzoek BN40900 (ook wel SA-309JG of SakuraStar)

Onderzoek BN40900 was een gerandomiseerd, multicenter-, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter beoordeling van het effect van satralizumab als monotherapie in vergelijking met placebo. Aan het onderzoek deden 95 AQP4-IgG-seropositieve en -seronegatieve volwassen patiënten mee. Patiënten kregen de eerste 3 enkelvoudige doses satralizumab 120 mg of bijbehorende placebo gedurende de eerste 4 weken om de 2 weken via subcutane injectie in de buik of het dijbeen en daarna eenmaal per 4 weken.

De onderzoeksopzet en baselinekenmerken van de onderzoekspopulatie staan in tabel 5.

Tabel 5: Onderzoeksopzet en baselinekenmerken bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten in onderzoek BN40900

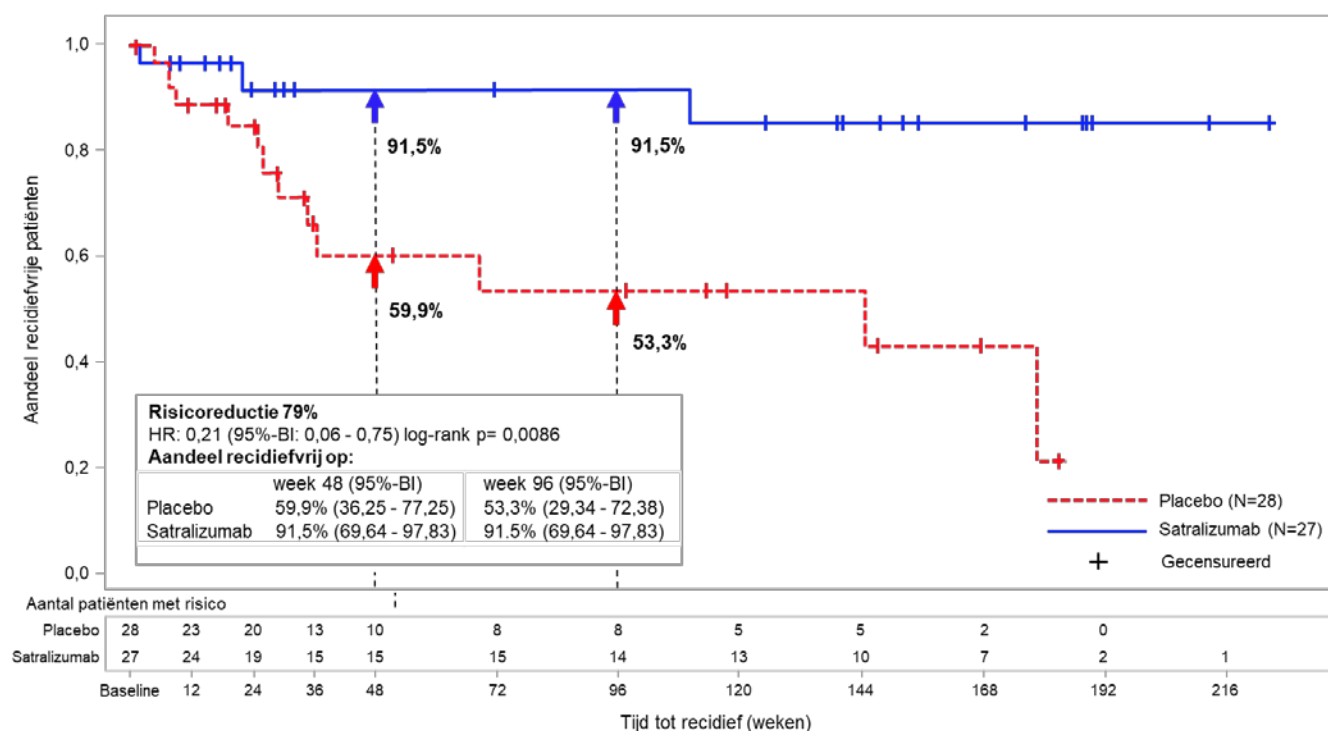
Onderzoek	BN40900 (AQP4-IgG-seropositief: N=64; ITT*: N=95)	
Onderzoeksopzet		
Onderzoekspopulatie	Volwassen patiënten met NMO of NMOSD Leeftijd 18-74 jaar, ≥ 1 relaps of eerste aanval in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan de screening, EDSS van 0 tot 6,5. Patiënten kregen ofwel een eerdere preventieve behandeling tegen relapsen voor NMOSD ofwel waren niet eerder behandeld.	
Onderzoeksduur voor beoordeling van de werkzaamheid	Voorvalgedreven (44 vastgestelde relapsen of 1,5 jaar na de randomisatiedatum van de laatste deelnemende patiënt, afhankelijk van wat eerst plaatsvindt) Mediane follow-uptijd: satralizumab 96,7 weken, placebo 60,1 weken (in ITT: respectievelijk 95,4 en 60,5 weken)	
Behandelgroepen die 2:1 zijn gerandomiseerd	Monotherapie Groep A: satralizumab 120 mg subcutaan Groep B: placebo	
Baselinekenmerken van AQP4-IgG-seropositieve patiënten	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Diagnose, n (%): NMO NMOSD	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD) (min.-max.)	46,0 (12,0) (22 – 70)	40,1 (11,5) (20 – 56)
Ouderen (≥ 65 jaar), n (%)	1 (2,4)	0
Geslacht, n (%) mannelijk/ n (%) vrouwelijk	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

* Intention-to-treat (ITT)

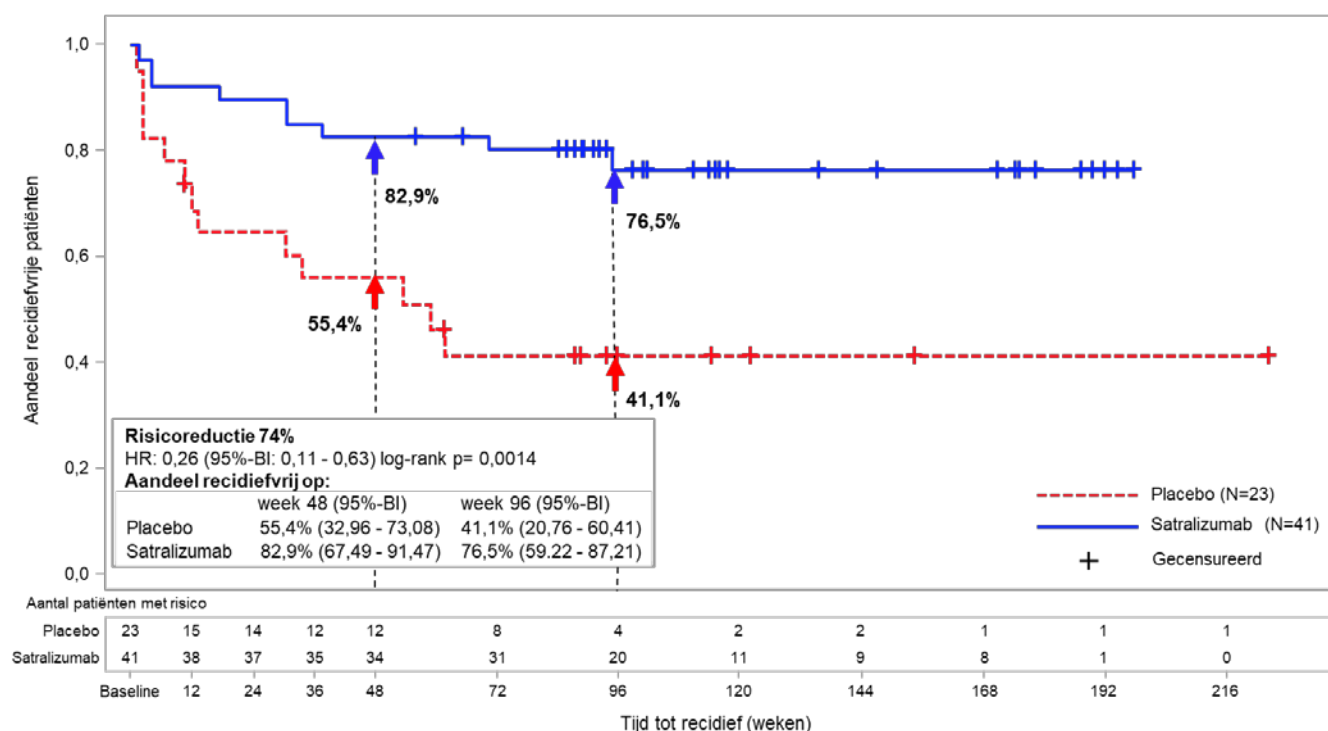
Primaire eindpunt

Bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten werd het relatieve risico van het krijgen van een vastgestelde relaps verlaagd met 79% (hazardratio, HR [95%-BI]: 0,21 [0,06-0,75]) in onderzoek BN40898 en met 74% (HR [95%-BI]: 0,26 [0,11-0,63]) in onderzoek BN40900 (zie figuur 1 en 2). Wanneer gegevens van de onderzoeken BN40898 en BN40900 werden samengevoegd, leidde behandeling met satralizumab met of zonder IST tot een totale risicoreductie van 75% (HR [95%-BI]; 0,25 [0,12-0,50]) bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten. Na 48 weken bleef 85,7% van de AQP4-IgG-seropositieve patiënten die werden behandeld met satralizumab vrij van een vastgestelde relaps wanneer het werd gebruikt in combinatie met IST of als monotherapie, vergeleken met 58,7% in de placebogroep. Na 96 weken bleef 81,4% van de AQP4-IgG-seropositieve patiënten die werden behandeld met satralizumab vrij van een vastgestelde relaps wanneer het werd gebruikt in combinatie met IST of als monotherapie, vergeleken met 47,2% in de placebogroep. Er was geen significant verschil in werkzaamheid bij AQP4-IgG-seronegatieve patiënten.

Figuur 1 Onderzoek BN40898: tijd tot eerste vastgestelde relaps tijdens dubbelblinde periode bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten



Figuur 2 Onderzoek BN40900: tijd tot eerste vastgestelde relaps tijdens dubbelblinde periode bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten



De behandeling met satralizumab bij AQP4-seropositieve patiënten verminderde het op jaarbasis berekend aantal vastgestelde relapsen (ARR) met 88% (relatief risico [RR]=0,122; 95%-BI: 0,027 – 0,546; p=0,0039) in onderzoek BN40898 en met 90% (RR=0,096; 95%-BI: 0,020 – 0,473; p=0,0086) in onderzoek BN40900 vergeleken met de behandeling met placebo.

Ten opzichte van patiënten die werden behandeld met placebo was de noodzaak voor reddingstherapie (zoals corticosteroïden, intraveneus immunoglobuline en/of afereze [waaronder plasmaferese of plasma-uitwisseling]) bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten die werden behandeld met satralizumab verminderd met 61% (oddsratio [OR]= 0,3930; 95%-BI: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) in onderzoek BN40898 en met 74% (OR=0,2617; 95%-BI: 0,0862 – 0,7943; p=0,0180) in onderzoek BN40900.

De behandeling met satralizumab bij AQP4-IgG-seropositieve patiënten verminderde het risico op het krijgen van een ernstige relaps, gedefinieerd als een verhoging van EDSS-score met ≥ 2 punten ten opzichte van de eerdere EDSS-beoordeling, met 85% (tijd tot ernstige vastgestelde relaps tijdens de dubbelblinde periode; HR=0,15; 95%-BI: 0,02 – 1,25; p=0,0441) in onderzoek BN40898 en met 79% (HR=0,21; 95%-BI: 0,05 – 0,91; p=0,0231) in onderzoek BN40900 vergeleken met de behandeling met placebo.

Belangrijkste secundaire eindpunten

De eindpunten voor de verandering in pijn en vermoeidheid tussen baseline en week 24 werden niet gehaald in onderzoeken BN40898 en BN40900.

Open-label extensie

Analyse van langetermijngegevens waaronder de open-label extensieperiode (op basis van relaps behandeld met reddingstherapie) toonde aan dat 58% en 73% van de AQP4-IgG-seropositieve patiënten die werden behandeld met satralizumab relapsvrij waren na 120 weken behandeling, wanneer satralizumab respectievelijk als add-ontherapie of als monotherapie werd gegeven.

Immunogeniteit

In het fase III-onderzoek BN40898 (in combinatie met IST) en in het fase III-onderzoek BN40900 (als monotherapie) ontwikkelden respectievelijk 41% en 71% van de patiënten die satralizumab kregen tijdens de dubbelblinde periode antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug-antibodies*, ADA's). Het is onbekend of ADA's de binding van satralizumab kunnen neutraliseren.

De blootstelling was lager bij ADA-positieve patiënten. Er was echter geen invloed van ADA's op de veiligheid en er was geen duidelijke invloed op de werkzaamheid noch een indicatie voor farmacodynamische markers die betrokken zijn bij de binding.

De behandeling met satralizumab leidde tot een vergelijkbare risicoreductie van een vastgestelde relaps bij patiënten in de fase III-onderzoeken, ondanks verschillende ADA-percentages in deze onderzoeken.

Pediatrische patiënten

Aan onderzoek BN40898 deden 7 adolescente patiënten mee tijdens de dubbelblinde periode. Hun gemiddelde leeftijd was 15,4 jaar en het mediane lichaamsgewicht was 79,6 kg. Het merendeel was vrouw (n=6). Vier patiënten waren blank, 2 waren zwart/Afro-Amerikaans en 1 was Aziatisch. Drie (42,9%) adolescente patiënten waren AQP4-IgG-seropositief bij screening (2 in de placebogroep en 1 in de satralizumab-groep). Tijdens de dubbelblinde periode kreeg 1 van de 3 adolescenten in de placebogroep en 1 van de 4 adolescenten in de satralizumab-groep een vastgestelde relaps. Vanwege de kleine steekproefgrootte werd de hazardratio van het primaire eindpunt voor de tijd tot een vastgestelde relaps bij deze subgroep niet berekend. Twee additionele adolescente patiënten werden opgenomen in het onderzoek tijdens de open-label extensieperiode.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Enspryng in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van NMOSD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van satralizumab is bepaald bij zowel Japanse als Kaukasische gezonde vrijwilligers en bij patiënten met NMO en NMOSD. De farmacokinetiek bij patiënten met NMO en NMOSD die de aanbevolen dosering gebruikten, werd bepaald aan de hand van farmacokinetische populatieanalysemethoden op basis van gegevens van 154 patiënten.

De concentratie-tijdcurve van satralizumab bij patiënten met NMO of NMOSD werd nauwkeurig beschreven door een farmacokinetisch populatiemodel met twee compartimenten met parallel lineaire en *target*-gedieerde (Michaelis-Menten)-klaring en subcutane eerste-orde-absorptie. De klaring- en volumeparameters van satralizumab waren allometrisch geschaald naar lichaamsgewicht (door onderscheidend vermogen als functie van de alternatieve hypothese met de vaste coëfficiënt van het onderscheidend vermogen van 0,75 en 1 voor respectievelijk klaring- en volumeparameters). Lichaamsgewicht bleek een significante covariabele waarbij de klaring en V_c voor patiënten die 123 kg wogen (97,5-de percentiel van de gewichtsverdeling) respectievelijk toenamen met 71,3% en 105%, in vergelijking met een patiënt van 60 kg.

De steady-state farmacokinetiek werd na de oplaadperiode (8 weken) als volgt bereikt voor C_{min} , C_{max} en AUC (gemiddelde (\pm SD): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/ml, C_{max} : 31,5 (14,9) mcg/ml en AUC: 737 (386) mcg.ml/dag.

Absorptie

De absorptiesnelheidsconstante van satralizumab was 0,0104 ml/uur, overeenkomend met een absorptiehalfwaardetijd van ongeveer 3 dagen (66 uur) in de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2). De biologische beschikbaarheid was hoog (85,4%).

Distributie

Satralizumab ondergaat bifasische distributie. Het centrale distributievolume was 3,46 l, het perifere distributievolume was 2,07 l. De klaring tussen de compartimenten was 14 ml/uur.

Biotransformatie

Het metabolisme van satralizumab werd niet rechtstreeks onderzocht aangezien monoklonale antilichamen hoofdzakelijk via katabolisme worden geklaard.

Eliminatie

De totale klaring van satralizumab is concentratieafhankelijk. De lineaire klaring (die ongeveer de helft van de totale klaring voor zijn rekening neemt in steady-state met de aanbevolen dosering bij patiënten met NMO en NMOSD) wordt geschat op 2,50 ml/uur. De geassocieerde terminale halfwaardetijd is ongeveer 30 dagen (bereik: 22-37 dagen) op basis van gepoolde gegevens uit de fase 3-onderzoeken.

Speciale populaties

Farmacokinetische populatieanalyses bij volwassen patiënten met NMO of NMOSD toonden aan dat leeftijd, geslacht en etniciteit geen betekenisvolle invloed hadden op de farmacokinetiek van satralizumab. Hoewel lichaamsgewicht de farmacokinetiek van satralizumab wel beïnvloedde, worden dosisaanpassingen niet aanbevolen voor deze demografische gegevens.

Pediatrische patiënten

Gegevens die zijn verkregen bij 8 adolescente patiënten [van 13-17 jaar oud] die het doseringsregime voor volwassenen kregen, tonen aan dat de farmacokinetische populatieparameters voor satralizumab

niet significant anders zijn dan die bij de volwassen populatie. Er is daarom geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Oudere patiënten

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek van satralizumab bij patiënten van ≥ 65 jaar. Er deden echter wel patiënten met NMO en NMOSD tussen de 65 en 74 jaar mee aan de klinische onderzoeken BN40898 en BN40900.

Verminderde nierfunctie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van satralizumab. Patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatineklaring ≥ 50 ml/min en < 80 ml/min) namen deel aan de klinische fase III-onderzoeken. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse heeft een verminderde nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van satralizumab. Dit is in overeenstemming met de bekende klaringsmechanismen voor satralizumab en daarom is er geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Verminderde leverfunctie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van satralizumab (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd bij knaagdieren om het carcinogene potentieel van satralizumab vast te stellen. Er zijn geen proliferatieve laesies waargenomen gedurende een 6 maanden durend chronisch toxiciteitsonderzoek in cynomolgusapen.

Genotoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het mutagene potentieel van satralizumab vast te stellen. Het wordt niet verwacht dat antilichamen zorgen voor effecten op het DNA.

Reproductietoxiciteit

De prenatale behandeling met en postnatale blootstelling aan satralizumab bij zwangere apen en hun jongen veroorzaakte geen nadelige effecten op de moederdieren, foetale ontwikkeling, zwangerschapsuitkomst of overleving en ontwikkeling van de zuigelingen, waaronder leervermogen.

De concentraties satralizumab in de moedermelk waren zeer laag (overeenkomend met $< 0,9\%$ van de plasmaspiegels bij het moederdier).

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten gezien op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij de chronische behandeling van apen met satralizumab.

Cytokinereleasesyndroom

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken met menselijk bloed wordt het risico op afgifte van pro-inflammatoire cytokinen met satralizumab beschouwd als laag voor wat betreft incidentie en toename van cytokinen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Asparaginezuur
Arginine
Poloxameer 188
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Gebruik de spuit niet als die bevroren is geweest. Houd de spuit altijd droog.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

Wanneer niet geopend en in de buitenverpakking bewaard, kan de spuit buiten de koelkast worden bewaard voor één enkele periode van niet langer dan 8 dagen beneden de 30°C. Nadat het geneesmiddel op kamertemperatuur wordt bewaard mag het niet in de koelkast worden teruggeplaatst en moet het worden gebruikt of worden afgevoerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een voorgevulde spuit (van polymeer) met een afgeschermd naald van roestvrij staal met een naaldkap van gechloteerd butylrubber-polypropyleen en afgesloten met een zuigerstopper van gechloteerd butylrubber. De voorgevulde spuit is geëtiketteerd en heeft een naald met automatische naaldbeschermer, zuigerstang en verlengde vingersteunen (trekhaakjes).

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit en multiverpakking van 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten. Mogelijk zijn niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadat de verzegelde doos uit de koelkast is gehaald moet deze worden geopend en moet de voorgevulde spuit voorzichtig uit de doos worden getild door deze aan de cilinder vast te pakken. Het is belangrijk de voorgevulde spuit op kamertemperatuur te laten komen en 30 minuten te wachten voor aanvang van het toedieningsproces.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de vloeistof troebel is, verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat of als een onderdeel van de voorgevulde spuit beschadigd lijkt.

De injectie moet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop worden toegediend, om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt en daardoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet u deze weggooien in een naaldencontainer en moet u een nieuwe voorgevulde spuit gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt brengen van Enspryng in elke lidstaat, moet de houder van de handelsvergunning met de nationale bevoegde instantie de inhoud en het formaat van de patiëntenwaarschuwingskaart, het distributieplan en elk ander aspect van de kaart overeenkomen.

Het doel van de patiëntenwaarschuwingskaart is om de communicatie rond het risico van infecties/ernstige infecties te intensiveren zodat patiënten snel medische hulp inschakelen in geval van klachten of verschijnselen van infecties om zo tijdige diagnose van infectie te bewerkstelligen, en om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bewust te maken van de noodzaak om tijdig passende maatregelen te nemen.

In alle lidstaten waar Enspryng op de markt komt zal de houder van de handelsvergunning ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting Enspryng zullen voorschrijven, verstrekken, toedienen of gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van de patiëntenwaarschuwingskaart.

De patiëntenwaarschuwingskaart bevat:

- de vermelding dat behandeling met Enspryng het risico op infecties kan vergroten
- een waarschuwing dat medische hulp snel ingeschakeld moet worden in geval van klachten of verschijnselen van infecties
- een waarschuwing voor alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die op enig moment betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt, waaronder bij een noodsituatie, dat de patiënt met Enspryng wordt behandeld
- de contactgegevens van de voorschrijver van Enspryng

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enspryng 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
satralizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg satralizumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, asparaginezuur, arginine, poloxameer 188, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
120 mg/1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 30 minuten voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

Als Enspryng niet geopend wordt en in de buitenverpakking wordt bewaard, kan het buiten de koelkast worden bewaard voor één enkele periode van niet langer dan 8 dagen beneden de 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1559/001 1 voorgevulde spuit

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

enspryng 120 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (MET BLUE BOX) - MULTIVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enspryng 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
satralizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg satralizumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, asparaginezuur, arginine, poloxameer 188, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten
120 mg/1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 30 minuten voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

Als Enspryng niet geopend wordt en in de buitenverpakking wordt bewaard, kan het buiten de koelkast worden bewaard voor één enkele periode van niet langer dan 8 dagen beneden de 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1559/002 3 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

enspryng 120 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BINNENVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX) - MULTIVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enspryng 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
satralizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg satralizumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, asparaginezuur, arginine, poloxameer 188, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit. Component van een multiverpakking; mag niet apart verkocht worden
120 mg/1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Subcutaan gebruik

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

De spuit buiten de verpakking op kamertemperatuur laten komen gedurende 30 minuten voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht

Als Enspryng niet geopend wordt en in de buitenverpakking wordt bewaard, kan het buiten de koelkast worden bewaard voor één enkele periode van niet langer dan 8 dagen beneden de 30°C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1559/002 3 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 1)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

enspryng 120 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Enspryng 120 mg-injectie
satralizumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mg/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enspryng 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

satralizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter zal uw arts u een patiëntenwaarschuwingskaart geven, die belangrijke informatie met betrekking tot de veiligheid bevat waarvan u op de hoogte moet zijn vóór en tijdens de behandeling met Enspryng. Draag deze kaart altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enspryng en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Instructies voor gebruik

1. Wat is Enspryng en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Enspryng?

Enspryng bevat de werkzame stof satralizumab. Het is een soort eiwit dat een monoklonaal antilichaam wordt genoemd. Monoklonale antilichamen zijn ontworpen om een specifieke stof in het lichaam te herkennen en hieraan te binden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enspryng is een geneesmiddel voor de behandeling van ‘neuromyelitis optica-spectrumstoornis’ (NMOSD) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar.

Wat is NMOSD?

NMOSD is een ziekte van het centraal zenuwstelsel die voornamelijk de oogzenuwen en het ruggenmerg aantast. Het wordt veroorzaakt doordat het immuunsysteem (het verdedigingssysteem van het lichaam) niet goed werkt en de zenuwen in het lichaam aanvalt.

- De schade aan de oogzenuwen veroorzaakt zwelling, wat leidt tot pijn en verlies van het gezichtsvermogen.

- De schade aan het ruggenmerg veroorzaakt zwakte of verlies van beweging in benen of armen, verlies van gevoel en problemen met de werking van de blaas en darmen.

In het geval van een aanval van NMOSD is er sprake van zwelling in het zenuwstelsel. Dit gebeurt ook als de ziekte terugkomt (een relaps). De zwelling zorgt voor nieuwe klachten of het terugkomen van oude klachten.

Hoe werkt Enspryng?

Enspryng remt de werking van een eiwit dat interleukine-6 (IL-6) wordt genoemd en dat betrokken is bij de processen die schade en zwelling in het zenuwstelsel veroorzaken. Door de effecten van het eiwit te blokkeren, verlaagt Enspryng het risico op een relaps of een aanval van NMOSD.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als het bovenstaande op u van toepassing is of als u twijfelt, gebruik Enspryng dan niet en neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een allergische reactie krijgt (zie rubriek 4).

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als een van de onderstaande situaties op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt).

Infecties

U mag Enspryng niet gebruiken als u een infectie heeft. **Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u denkt dat u klachten van een infectie heeft** voor, tijdens of na de behandeling met Enspryng, zoals:

- koorts of koude rillingen
- een hoest die niet weggaat
- zere keel
- koortsblaasjes of zweren op uw geslachtsorgaan (herpes simplex)
- gordelroos (herpes zoster)
- rode huid, zwelling, gevoeligheid of pijn
- misselijkheid of overgeven, diarree of buikpijn.

Deze informatie kunt u ook vinden in de patiëntenwaarschuwingskaart die u van uw arts heeft gekregen. Het is belangrijk dat u de waarschuwingskaart altijd bij u draagt en deze laat zien aan alle artsen, verpleegkundigen en verzorgers.

Uw arts wacht met het geven van Enspryng of laat u weten dat u geen Enspryng mag injecteren tot de infectie onder controle is.

Vaccinaties

Vertel het uw arts als u onlangs een vaccinatie heeft gekregen of binnenkort een vaccinatie zou kunnen krijgen.

- Uw arts controleert of u vaccinaties nodig heeft voordat u begint met Enspryng.

- Laat u niet vaccineren met levende of levend verzwakte vaccins (bijvoorbeeld het BCG-vaccin tegen tuberculose of vaccins tegen gele koorts) wanneer u met Enspryng wordt behandeld.

Leverenzymen

Enspryng kan een effect hebben op uw lever en de hoeveelheid van bepaalde leverenzymen in uw bloed verhogen. Uw arts doet bloedonderzoek voordat u begint met Enspryng en tijdens uw behandeling om in de gaten te houden hoe goed uw lever werkt. **Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk** als u een van deze klachten van leverschade heeft tijdens of na de behandeling met Enspryng:

- gele verkleuring van de huid en het oogwit (geelzucht)
- donkergekleurde urine
- misselijkheid en overgeven
- buikpijn

Aantal witte bloedcellen

Uw arts doet bloedonderzoek voordat u begint met Enspryng en tijdens uw behandeling om het aantal witte bloedcellen in de gaten te houden.

Kinderen en jongeren

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar oud. Dit is omdat het middel nog niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enspryng nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruikt u geneesmiddelen zoals warfarine, carbamazepine, fenytoïne en theofylline? Vertel dat dan uw arts of apotheker, omdat de doseringen misschien moeten worden aangepast.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts kan u het advies geven te stoppen met borstvoeding als u Enspryng gaat gebruiken. Het is niet bekend of Enspryng in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Naar verwachting heeft Enspryng geen invloed op uw rijvaardigheid, vermogen om te fietsen of het vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Enspryng moet u gebruiken?

Elke injectie bevat 120 mg satralizumab. De eerste injectie wordt gegeven onder toezicht van uw arts of verpleegkundige.

- De eerste drie injecties worden elke 2 weken gegeven. Dit wordt de ‘oplaaddosis’ genoemd.
- Hierna wordt de injectie elke 4 weken gegeven. Dit wordt de ‘onderhoudsdosis’ genoemd. Ga net zolang door met een injectie 1 keer in de 4 weken als uw arts zegt.

Hoe gebruikt u dit middel?

- Enspryng wordt gegeven door een injectie onder de huid (subcutaan).
- Injecteer elke keer de volledige inhoud van de spuit.

Bij de start van de behandeling zal waarschijnlijk uw arts of verpleegkundige Enspryng bij u injecteren. Uw arts kan echter ook besluiten dat u of een volwassen verzorger dat mag doen.

- U of uw verzorger wordt getraind om Enspryng zelf te injecteren.
- Overleg met uw arts of verpleegkundige als u of uw verzorger vragen heeft over het geven van injecties.

Lees goed de ‘Instructies voor gebruik’ aan het eind van deze bijsluiter over hoe u Enspryng moet injecteren.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Omdat Enspryng wordt gegeven in een voorgevulde spuit, is het niet waarschijnlijk dat u te veel zult gebruiken. Als u zich toch zorgen maakt, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u per ongeluk meer doses injecteert dan u zou moeten, bel dan uw arts. Neem altijd de buitenverpakking mee wanneer u naar uw arts gaat.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Om het beste effect van de behandeling te behalen, is het heel belangrijk dat u de injecties blijft krijgen.

Als uw arts of verpleegkundige u de injectie geeft en u een afspraak vergeten bent, maak dan meteen een nieuwe afspraak.

Als u zelf Enspryng injecteert en u een injectie vergeet, geef het dan zo snel mogelijk. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Nadat u de injectie van de vergeten dosis heeft gekregen, moet uw volgende dosis gegeven worden:

- voor een oplaaddosis – 2 weken later
- voor een onderhoudsdosis – 4 weken later.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u twijfelt.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet plotseling met het gebruik van Enspryng zonder dit eerst aan uw arts te vragen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

Vertel het uw arts onmiddellijk of ga naar de eerstehulpafdeling van uw dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van klachten van een allergische reactie tijdens of na de injectie. Dit kunnen klachten zijn zoals:

- drukkend gevoel op de borst of piepende ademhaling
- kortademigheid
- koorts of koude rillingen
- ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- zwelling van lippen, tong of gezicht
- jeukende huid, galbulten of huiduitslag

Neem de volgende dosis pas nadat u met uw arts heeft gesproken en hij/zij u heeft verteld dat u de volgende dosis mag nemen.

Injectiegerelateerde reacties (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

Dit zijn meestal lichte reacties, maar sommige kunnen ernstig zijn.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van deze klachten heeft tijdens of na de injectie, met name in de eerste 24 uur na de injectie:

- roodheid, jeuken, pijn of zwelling op de plek waar de injectie is gegeven
- huiduitslag, rode of jeukende huid of galbulten
- blozend gevoel
- hoofdpijn
- irritatie, zwelling of pijn van de keel
- kortademigheid
- lage bloeddruk (duizeligheid en licht gevoel in het hoofd)
- koorts of koude rillingen
- vermoeidheid
- misselijkheid of overgeven, of diarree
- snelle hartslag, fladderend of bonzend hart (hartkloppingen)

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de bovenstaande klachten heeft.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- gewrichtspijn
- verhoogde hoeveelheid vet in het bloed
- laag aantal witte bloedcellen in testen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- stijfheid
- migraine
- trage hartslag (bradycardie)
- verhoogde bloeddruk
- niet kunnen slapen
- zwelling in uw onderbenen, voeten of handen
- huiduitslag of jeuk

- allergieën of hooikoorts
- maagontsteking (gastritis), met maagpijn en misselijkheid
- gewichtstoename
- bloedtesten die het volgende laten zien:
 - verlaagde hoeveelheid fibrinogeen (een eiwit dat bij de bloedstolling betrokken is)
 - verhoogde hoeveelheid leverenzymen (transaminasen, mogelijk een teken van leverproblemen)
 - verhoogde hoeveelheid bilirubine (mogelijk een teken van leverproblemen)
 - laag aantal bloedplaatjes (wat kan leiden tot bloeding of het makkelijk krijgen van blauwe plekken)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de voorgevulde spuit en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Gebruik de spuit niet als die bevroren is geweest. Houd de spuit altijd droog.
- De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.
- Als Enspryng niet geopend wordt en in de buitenverpakking wordt bewaard, kan het buiten de koelkast worden bewaard voor één enkele periode van niet langer dan 8 dagen beneden de 30°C. Daarna mag u Enspryng niet terugzetten in de koelkast.
- De voorgevulde spuit mag niet gebruikt worden en moet worden afgevoerd als deze langer dan 8 dagen buiten de koelkast is bewaard.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het troebel is, verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat. Enspryng is een kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Het geneesmiddel moet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop worden geïnjecteerd om te voorkomen dat het geneesmiddel uitdroogt en hierdoor de naald blokkeert. Als de voorgevulde spuit niet binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop wordt gebruikt, dan moet u deze weggooien in een naaldencontainer en moet u een nieuwe voorgevulde spuit gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is satralizumab. Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg satralizumab in 1 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, asparaginezuur, arginine, poloxameer 188, water voor injecties.

Hoe ziet Enspryng eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Het is een kleurloze tot lichtgele vloeistof.
- Enspryng is een oplossing voor injectie.
- Elke verpakking Enspryng bevat 1 voorgevulde spuit. Elke multiverpakking Enspryng bevat 3 (3 verpakkingen van 1) voorgevulde spuiten. Mogelijk zijn niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ελλάδα

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

España

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

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

Österreich

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

Polska

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

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 Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor gebruik

Lees deze instructies voor gebruik:

- **Voordat u uw voorgevulde spuit gaat gebruiken.**
- **Iedere keer als u een herhaalrecept krijgt, omdat er nieuwe informatie in kan staan.**
- Deze informatie is geen vervanging voor gesprekken met uw arts of verpleegkundige over uw ziekte of uw behandeling.
- Uw arts of verpleegkundige beslist of u of een verzorger u de injecties met Enspryng thuis kan geven. Ze laten u of een verzorger ook zien wat de juiste en veilige manier is om de spuit te gebruiken, voordat u die voor de eerste keer gebruikt.
- Praat met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft.

Belangrijke informatie

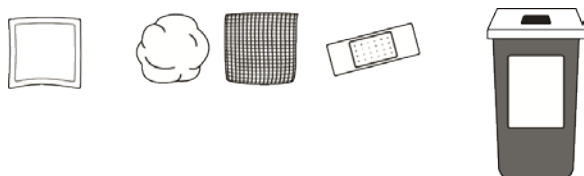
- Elke spuit is een voorgevulde spuit met geneesmiddel met de naam Enspryng.
- Elke doos met Enspryng bevat slechts 1 voorgevulde spuit.
- Elke voorgevulde spuit kan maar één keer worden gebruikt.
- Deel uw spuiten niet met andere mensen.
- Haal de naaldbeschermer niet van de spuit voordat u klaar bent om Enspryng te injecteren.
- Gebruik geen spuit als deze gevallen of beschadigd is.
- Haal nooit de spuit uit elkaar.
- Laat de spuit niet onbeheerd achter.
- Gebruik dezelfde spuit niet opnieuw.

Spullen die nodig zijn om uzelf een injectie te geven

Elke verpakking met Enspryng bevat:

- 1 voorgevulde spuit die maar één keer gebruikt mag worden.

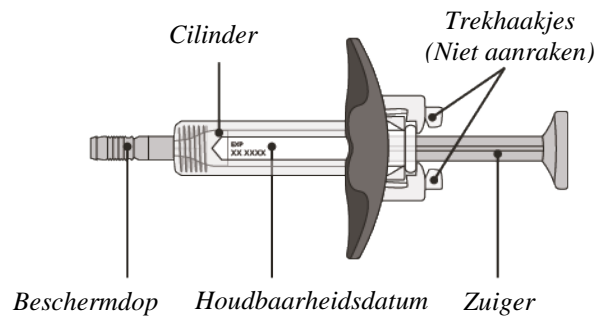
U heeft ook de volgende artikelen nodig, maar deze zijn niet aanwezig in de verpakking:



- 1 alcoholdoekje
- 1 steriel watje of gaasje
- 1 kleine pleister
- 1 niet-doorprikbare naaldencontainer voor het veilig afvoeren van de beschermdop en de gebruikte spuit. Zie stap 21 'Enspryng afvoeren' aan het einde van deze instructies voor gebruik.

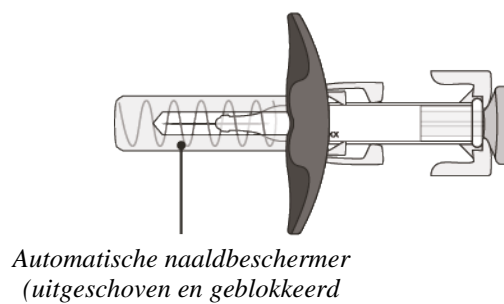
Vorgevulde spuit met Enspryng (zie figuur A en figuur B)

Voor gebruik:



Figuur A

Na gebruik:



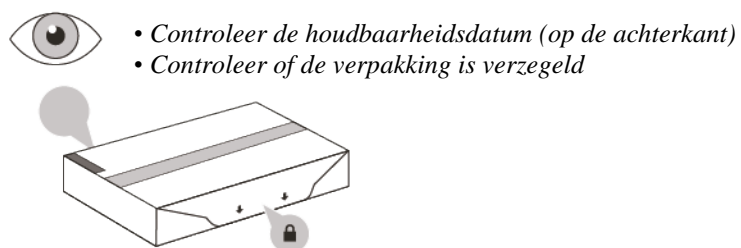
Figuur B

De spuit heeft een automatische naaldbeschermer die de naald bedekt wanneer de injectie afgerond is.

Vorbereiding voordat u Enspryng gaat gebruiken

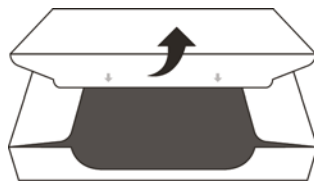
1. Haal de verpakking met de spuit uit de koelkast en leg die op een schone, vlakke ondergrond (zoals een tafel).
2. Controleer de houdbaarheidsdatum op de achterkant van de verpakking (**zie figuur C**). **Gebruik de vorgevulde spuit niet** als de houdbaarheidsdatum is verlopen.
3. Controleer of de voorkant van de verpakking is verzegeld (**zie figuur C**). **Gebruik de vorgevulde spuit niet** als de verzegeling is verbroken.

Als de houdbaarheidsdatum is verlopen of de verzegeling is verbroken, ga naar stap 21 'Enspryng afvoeren' en neem contact op met uw arts of verpleegkundige.



Figuur C

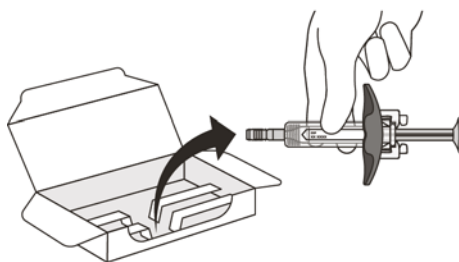
4. Open de verzegelde verpakking (zie figuur D).



Figuur D

5. Haal de spuit voorzichtig uit de verpakking door deze aan de cilinder vast te pakken (zie figuur E).

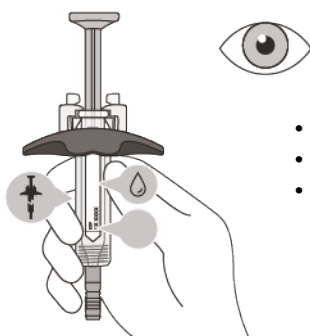
- Hou de verpakking niet ondersteboven om de spuit eruit te halen.
- Raak de trekhaakjes niet aan, omdat dit de spuit kan beschadigen.
- Pak de zuiger of de beschermdop niet vast.



Figuur E

Controleer de spuit (zie figuur F)

6. Controleer de houdbaarheidsdatum op de spuit. **Gebruik de spuit niet** als de houdbaarheidsdatum is verlopen.
7. Controleer de spuit op beschadigingen. **Gebruik de spuit niet** als deze gebarsten of kapot is.
8. Controleer of de vloeistof door het kijkvenster helder en kleurloos tot lichtgeel van kleur is. **Injecteer het middel niet** als de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat.
- Er kunnen wat luchtbelletjes in de spuit zitten. Dit is normaal en u moet deze niet proberen te verwijderen.



Figuur F

- Controleer de houdbaarheidsdatum
- Controleer de vloeistof
- Controleer of de spuit is beschadigd

Niet gebruiken als de houdbaarheidsdatum verlopen is, de spuit beschadigd is of de vloeistof troebel is, verkleurd is of deeltjes bevat. Ga vervolgens naar stap 21 'Enspryng afvoeren' en neem contact op met uw arts of verpleegkundige.

Laat de spuit op kamertemperatuur komen

9. Nadat u de spuit heeft gecontroleerd legt u de spuit **30 minuten** op een schone, vlakke ondergrond (zoals een tafel). Zo kan het middel op kamertemperatuur komen (**zie figuur G**). Het is belangrijk de spuit langzaam op kamertemperatuur te laten komen, want het injecteren van een koud geneesmiddel kan onprettig zijn en het kan lastig zijn om de zuiger in te drukken.

- Versnel niet het opwarmen van de spuit op een andere manier.
- Verwijder de beschermdop niet terwijl de spuit op kamertemperatuur komt.



Figuur G

Was uw handen

10. Was uw handen met zeep en water (**zie figuur H**).

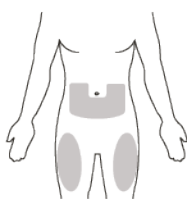


Figuur H

Kies de injectieplaats

11. Kies uw injectieplaats:

- in het lagere gedeelte van uw buik, of
- aan de voorkant en het midden van uw dijbenen (**zie figuur I**).



Injectieplaatsen

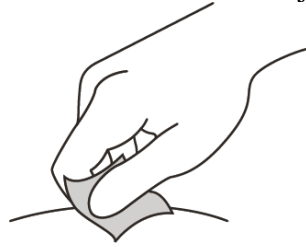
Figuur I

- injecteer niet in een gebied dicht bij uw navel (5 cm rondom)
- injecteer niet in moedervlekken, littekens, blauwe plekken of op plaatsen waar de huid gevoelig, rood, hard of beschadigd is

Kies een andere injectieplaats voor **elke volgende injectie**. Kies een andere plek voor elke volgende injectie, ten minste **2,5 cm** verwijderd van de vorige plaats die u gebruikt heeft.

Maak de injectieplaats schoon

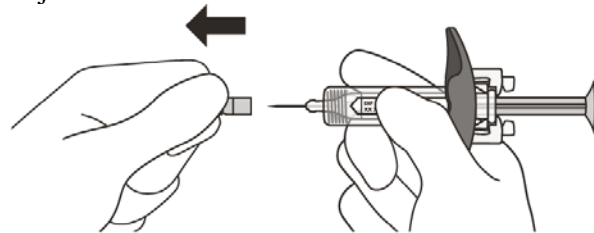
12. Maak de gekozen injectieplaats schoon met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.
- Niet wapperen of blazen op de huid die u heeft schoongemaakt
 - Raak niet de injectieplaats opnieuw aan voordat u de injectie toedient



Figuur J

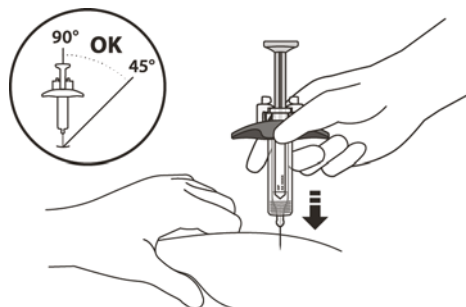
Injecteer Enspryng

13. Houd de cilinder van de spuit tussen uw duim en wijsvinger. Trek met uw andere hand de beschermdop in een rechte beweging van de spuit af. Het kan zijn dat u een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald ziet. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis (**zie figuur K**).
- **Gebruik de spuit binnen 5 minuten na het verwijderen van de dop, anders kan de naald verstopt raken**
 - Haal de beschermdop niet van de spuit voordat u klaar bent om Enspryng te injecteren
 - Zet de beschermdop niet terug op de spuit zodra die verwijderd is, omdat dit de naald kan beschadigen
 - Niet de naald aanraken of contact laten maken met andere oppervlakken nadat de beschermdop is verwijderd



Figuur K

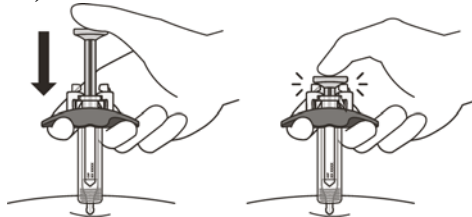
14. Gooi de beschermdop direct weg in de niet-doorprikbare naaldencontainer. Zie stap 21 'Enspryng afvoeren'.
15. Houd de cilinder van de spuit vast met uw duim en wijsvinger. Neem met uw andere hand de huidplooi op die u heeft schoongemaakt (**zie figuur L**).
16. Gebruik een snelle 'dart-gooiende' beweging om de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huid te prikken (**zie figuur L**).
- Verander niet de hoek van de injectie tijdens het injecteren.
 - Prik de naald niet opnieuw in de huid.



Figuur L

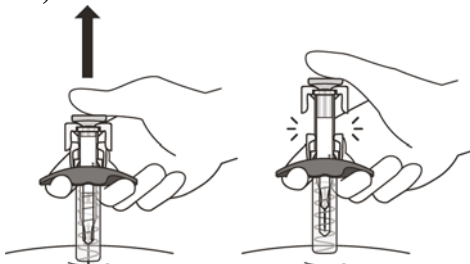
17. Laat de huidplooi los nadat de naald is ingebracht.

18. Injecteer langzaam al het middel door voorzichtig de zuiger volledig in te duwen tot die de trekhaakjes raakt (**zie figuur M**).



Figuur M

19. Laat de zuiger voorzichtig los en laat de naald uit de huid komen onder dezelfde hoek als waarin die is ingebracht (**zie figuur N**).



Figuur N

- **De naald wordt nu bedekt door de automatische naaldbeschermer.** Doe, als de naald niet bedekt wordt, de spuit voorzichtig in een niet-doorprikbare naaldencontainer om letsel te voorkomen. Zie stap 21 'Enspryng afvoeren'.

De injectieplaats verzorgen

20. Misschien heeft u wat bloeddruppels op de injectieplaats. U kunt een watje of gaasje op de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt, maar **wrijf niet erover**. U kunt ook de injectieplaats afdekken met een kleine pleister als dat nodig is. Als het middel op uw huid is gekomen, was dan daar uw huid met water.

Enspryng afvoeren

21. Probeer de dop niet terug te plaatsen op de spuit. Plaats uw gebruikte spuit onmiddellijk na gebruik in een naaldencontainer (**zie figuur O**). **Gooi de spuit niet weg** met het restafval of recycleafval.



Figuur O

- Vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker waar u een naaldencontainer kan krijgen of welk ander type niet-doorprikbare bakken geschikt zijn voor het veilig weggooien van uw gebruikte spuiten en beschermdoppen.
- Voer de gebruikte naaldencontainer af zoals aangegeven door uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** weg met het restafval.
- Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.