

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Enspryng 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg satralizumaba u 1 ml.

Satralizumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do blijedo žuta tekućina. Otopina ima pH vrijednost od približno 6,0 i osmolalnost od približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Enspryng je u monoterapiji ili u kombinaciji s imunosupresivnom terapijom (IST) indiciran za liječenje poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u odraslih i adolescentnih bolesnika od navršених 12 godina koji su seropozitivni na protutijela (IgG) na akvaporin 4 (engl. *anti-aquaporin-4 IgG*, AQP4-IgG) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica*, NMO) ili NMOSD-a.

Doziranje

Enspryng se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s oralnim kortikosteroidima (OKS), azatioprinom (AZA) ili mofetilmikofenolatом (MMF) (vidjeti dio 5.1). Doziranje u adolescentnih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina tjelesne težine ≥ 40 kg isto je kao i u odraslih bolesnika.

Udarne doze

Preporučena udarna doza iznosi 120 mg, a primjenjuje se supkutanom (s.c.) injekcijom svaka dva tjedna tijekom prve tri primjene (prva doza u 0. tjednu, druga doza u 2. tjednu i treća doza u 4. tjednu).

Doze održavanja

Preporučena doza održavanja iznosi 120 mg s.c. injekcijom svaka četiri tjedna.

Trajanje liječenja

Enspryng je namijenjen za dugoročno liječenje.

Odgodene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti injekciju zbog bilo kojeg razloga osim porasta vrijednosti jetrenih enzima, treba je primijeniti kao što je opisano u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučeno doziranje u slučaju odgođenih ili propuštenih doza

Primjena posljednje doze	Preporučeno doziranje u slučaju odgođenih ili propuštenih doza
Propuštena udarna doza ili manje od 8 tjedana tijekom razdoblja održavanja	Preporučenu dozu treba primijeniti što je prije moguće, bez čekanja do sljedeće planirane doze. <u>Razdoblje udarnog liječenja</u> Ako je druga udarna doza odgođena ili propuštena, treba je primijeniti što je prije moguće, a treću, tj. posljednju udarnu dozu 2 tjedna nakon toga. Ako je treća udarna doza odgođena ili propuštena, treba je primijeniti što je prije moguće, a prvu dozu održavanja 4 tjedna nakon toga. <u>Razdoblje održavanja</u> Nakon primjene odgođene ili propuštene doze raspored doziranja treba ponovno postaviti na svaka 4 tjedna.
8 tjedana do manje od 12 tjedana	Preporučenu dozu treba primijeniti u 0.* i 2. tjednu, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.
12 tjedana ili više	Preporučenu dozu treba primijeniti u 0.*, 2. i 4. tjednu, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

* „0. tjeđan“ odnosi se na vrijeme prve primjene nakon propuštene doze.

Savjeti za prilagodbu doze kod odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima

Ako su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat transaminaze (AST) > 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) i praćene bilo kakvim povišenjem vrijednosti bilirubina, liječenje se mora obustaviti, a ponovno uvođenje lijeka se ne preporučuje.

Ako su vrijednosti ALT-a ili AST-a > 5 puta iznad GGN, ali nisu praćene povišenjem vrijednosti bilirubina, liječenje treba prekinuti. Liječenje se može ponovno uvesti u dozi od 120 mg s.c. injekcijom svaka četiri tjedna nakon što se razine ALT-a i AST-a vrte u normalan raspon i provede ocjena koristi i rizika liječenja za pojedinog bolesnika. Ako se donese odluka o ponovnom uvođenju liječenja, jetreni se parametri moraju pažljivo nadzirati te se u slučaju bilo kakvih naknadnih povišenja vrijednosti ALT-a/AST-a i/ili bilirubina liječenje mora obustaviti, a ponovno uvođenje lijeka se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 2: Preporučena doza za ponovno uvođenje liječenja nakon povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza

Primjena posljednje doze	Preporučena doza za ponovno uvođenje liječenja
Manje od 12 tjedana	Liječenje treba ponovno uvesti primjenom preporučene doze svaka 4 tjedna.
12 tjedana ili više	Liječenje treba ponovno uvesti primjenom preporučene doze u 0.*, 2. i 4. tjednu, a zatim svaka 4 tjedna nakon toga.

* „0. tjeđan“ odnosi se na vrijeme prve primjene nakon ponovnog uvođenja liječenja.

Savjeti za prilagodbu doze kod neutropenije

Ako broj neutrofila padne ispod $1,0 \times 10^9/l$ i to se potvrdi ponovljenim testiranjem, liječenje treba privremeno prekinuti sve dok broj neutrofila ne bude $> 1,0 \times 10^9/l$.

Savjeti za prilagodbu doze kod smanjenog broja trombocita

Ako broj trombocita padne ispod $75 \times 10^9/l$ i to se potvrdi ponovljenim testiranjem, liječenje treba prekinuti sve dok broj trombocita ne bude $\geq 75 \times 10^9/l$.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Doziranje u adolescentnih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina tjelesne težine ≥ 40 kg isto je kao i u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost satralizumaba u djece tjelesne težine < 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Sigurnost i djelotvornost satralizumaba nisu se formalno ispitivale u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost satralizumaba nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2). Tijekom liječenja satralizumabom opažena su povišenja vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Za prilagodbu doze vidjeti prethodno naveden odlomak „Savjeti za prilagodbu doze kod odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima“.

Način primjene

Satralizumab 120 mg primjenjuje se u obliku s.c. injekcije jednodoznom napunjenom štrcaljkom. Potrebno je primijeniti cjelokupan sadržaj napunjene štrcaljke (1 ml).

Preporučena mjesta za injiciranje su abdomen i bedro. Mjesta injiciranja treba mijenjati, a injekcije se nikad ne smiju primijeniti u madeže, ožiljke ili područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.

Detaljne upute za primjenu satralizumaba navedene su na kraju upute o lijeku.

Kada lijek primjenjuje bolesnik i/ili njegovatelj

Prva se injekcija mora primijeniti pod nadzorom kvalificiranog zdravstvenog radnika.

Sve druge doze odrasli bolesnik/njegovatelj može primijeniti kod kuće, nakon odgovarajuće obuke o pripremi i primjeni injekcije, ako nadležni liječnik utvrdi da je to prikladno i ako je odrasli bolesnik/njegovatelj svladao tehniku injiciranja.

Bolesnici/njegovatelj trebaju odmah potražiti liječničku pomoć ako se u bolesnika razviju simptomi ozbiljnih alergijskih reakcija i provjeriti sa svojim zdravstvenim radnikom može li se liječenje nastaviti ili ne.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

U bolesnika koji imaju aktivnu infekciju, primjenu satralizumaba treba odgoditi sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se budno praćenje bolesnika liječenih satralizumabom radi pravovremenog otkrivanja i dijagnoze infekcije. Ako se u bolesnika razvije bilo kakva ozbiljna ili oportunistička infekcija, potrebno je odgoditi liječenje i uvesti odgovarajuću terapiju uz daljnje praćenje. Bolesnicima treba reći da u slučaju pojave znakova i simptoma infekcija odmah potraže liječničku pomoć kako bi pridonijeli pravovremenoj dijagnozi infekcija. Bolesnicima treba dati karticu s upozorenjima za bolesnika.

Cijepljenje

Živa i živa atenuirana cjepiva ne smiju se primijeniti istodobno sa satralizumabom jer nije ustanovljena klinička sigurnost. Interval između primjene živih cjepiva i početka liječenja satralizumabom treba biti u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje kod primjene imunomodulacijskih ili imunosupresivnih lijekova.

Nema dostupnih podataka o učincima cijepljenja u bolesnika koji primaju satralizumab. Preporučuje se da prije početka liječenja satralizumabom svi bolesnici prime sva cjepiva predviđena važećim smjernicama za cijepljenje.

Jetreni enzimi

Kod liječenja satralizumabom opažena su blaga i umjerena povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza, koja su u većini slučajeva bila < 5 puta GGN (vidjeti dio 4.8).

Razine ALT-a i AST-a treba kontrolirati svaka četiri tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, zatim svaka tri mjeseca tijekom godinu dana, a nakon toga sukladno kliničkoj indikaciji.

U bolesnika kojima su vrijednosti ALT-a ili AST-a > 5 puta iznad GGN liječenje satralizumabom treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Broj neutrofila

Nakon liječenja satralizumabom zabilježena su smanjenja broja neutrofila (vidjeti dio 4.8). Broj neutrofila treba kontrolirati 4 - 8 tjedana nakon početka liječenja, a zatim sukladno kliničkoj indicaciji. Za preporuke za privremeni prekid primjene vidjeti dio 4.2.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Populacijske farmakokinetičke analize nisu ukazale ni na kakav utjecaj azatioprina (AZA), oralnih kortikosteroida (OKS) ili mofetilmikofenolata (MMF) na klirens satralizumaba.

I ispitivanja *in vitro* i ona *in vivo* pokazala su da citokini kao što je IL-6 suprimiraju ekspresiju određenih jetrenih enzima CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4).

Stoga je u bolesnika koji primaju i supstrate enzima citokroma P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ili CYP2C19, osobito one s uskim terapijskim indeksom (kao što su varfarin, karbamazepin, fenitoin i teofilin), potrebno postupati uz oprez pri uvođenju ili prekidanju liječenja satralizumabom te po potrebi prilagoditi doze.

S obzirom na produljen terminalni poluvijek satralizumaba, njegov učinak može potrajati još nekoliko tjedana nakon završetka liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni satralizumaba u trudnica. Ispitivanja na majmunima ne ukazuju na toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Enspryng u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se satralizumab u majčino mlijeko u ljudi. Poznato je da se ljudski IgG izlučuje u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, a ubrzo nakon toga njegove koncentracije padaju na nisku razinu; stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena lijeka Enspryng tijekom dojenja može razmotriti samo ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku satralizumaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na smanjenu plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enspryng ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (19,2%), artralgiya (13,5%), smanjen broj bijelih krvnih stanica (13,5%), hiperlipidemija (13,5%) i reakcije na injekciju (12,5%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 sažeto su prikazane nuspojave povezane s primjenom satralizumaba u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 3) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	
	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		hipofibrinogenemija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>hiperlipidemija</u>	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	migrena
Srčani poremećaji		bradikardija
Krvožilni poremećaji		hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		alergijski rinitis
Poremećaji probavnog sustava		gastritis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgiya	mišićno-koštana ukočenost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na injekciju	periferni edem
Pretrage	smanjen broj bijelih krvnih stanica	smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita, povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povećanje tjelesne težine

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na injekciju

Reakcije na injekciju prijavljene u bolesnika liječenih satralizumabom bile su pretežno blage do umjerene težine i u većini su se slučajeva javile unutar 24 sata nakon injekcije. Najčešće prijavljeni sistemski simptomi bili su proljev i glavobolja. Najčešće prijavljene lokalne reakcije na mjestu injiciranja bile su navale crvenila, eritem, pruritus, osip i bol.

Tjelesna težina

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja povećanje tjelesne težine za $\geq 15\%$ u odnosu na početnu vrijednost opaženo je u 3,8% bolesnika koji su primali satralizumab (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om) u usporedbi s 2,7% onih koji su primali placebo (ili placebo plus IST).

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Neutrofili

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja smanjenje broja neutrofila opaženo je u 31,7% bolesnika koji su primali satralizumab (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om) u usporedbi s 21,6% onih koji su primali placebo (ili placebo plus IST). Smanjenje broja neutrofila u većini je slučajeva bilo prolazno ili povremeno.

Pad broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/l$ opažen je u 9,6% bolesnika koji su primali satralizumab u odnosu na 5,4% onih koji su primali placebo (ili placebo plus IST).

Trombociti

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja smanjenje broja trombocita (ispod $150 \times 10^9/l$) opaženo je u 24,0% bolesnika koji su primali satralizumab (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om) u usporedbi s 9,5% onih koji su primali placebo ili placebo plus IST. Smanjen broj trombocita nije bio povezan s događajima krvarenja.

U većini je slučajeva smanjenje broja trombocita bilo prolazno te njihova vrijednost nije pala ispod $75 \times 10^9/l$.

Jetreni enzimi

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a opažena su u 27,9% odnosno 18,3% bolesnika koji su primali satralizumab (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om) te 12,2% odnosno 13,5% onih koji su primali placebo ili placebo plus IST. U većini se slučajeva radilo o povišenjima < 3 puta GGN koja su bila prolazna i povukla su se bez prekidanja liječenja satralizumabom.

Povišenja vrijednosti ALT-a odnosno AST-a > 3 puta GGN javila su se u 2,9% odnosno 1,9% bolesnika liječenih satralizumabom (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om). Ta povišenja nisu bila povezana s porastima vrijednosti ukupnog bilirubina.

U jednog su bolesnika (1%) koji je primao satralizumab u kombinaciji s IST-om 4 tjedna nakon početka liječenja opažene vrijednosti ALT-a > 5 puta GGN, koje su se normalizirale nakon prekida liječenja. Tom bolesniku nije ponovno uveden satralizumab (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Lipidni parametri

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja u 10,6% bolesnika koji su primali satralizumab (u monoterapiji ili u kombinaciji s IST-om) te 1,4% onih koji su primali placebo (ili placebo plus IST) zabilježena su povišenja vrijednosti ukupnog kolesterola iznad 7,75 mmol/l; povišenja vrijednosti triglicerida iznad 3,42 mmol/l zabilježena su u 20,2% bolesnika koji su primali satralizumab u odnosu na 10,8% onih koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost satralizumaba ispitivale su se u 9 djece u dobi od ≥ 12 godina. Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece od navršених 12 godina biti iste kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i liječiti ga simptomatski te po potrebi uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori interleukina; ATK oznaka: L04AC19

Mehanizam djelovanja

Satralizumab je rekombinantno humanizirano imunoglobulinsko G2 (IgG2) monoklonsko protutijelo koje se vezuje za topljive i membranski vezane ljudske receptore za IL-6 te tako sprječava nizvodnu signalizaciju putem IL-6 u kojoj sudjeluju ti receptori.

Razine IL-6 povišene su u cerebrospinalnoj tekućini i serumu bolesnika s NMO-om i NMOSD-om tijekom razdoblja aktivnosti bolesti. Različite funkcije IL-6 povezane su s patogeneom NMO-a i NMOSD-a, uključujući aktivaciju B-stanica, diferencijaciju B-stanica do plazmablasta i proizvodnju patoloških autoprotutijela, kao što su ona na AQP4 (proteinski vodeni kanal koji se prvenstveno eksprimira na astrocitima u središnjem živčanom sustavu), aktivaciju i diferencijaciju Th17 stanica, inhibiciju regulatornih T-stanica i promjene propusnosti krvno-moždane barijere.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima satralizumaba kod NMO-a i NMOSD-a opažena su sniženja vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena i komplementa (C3, C4 i CH50).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost satralizumaba ocjenjivale su se u dvama pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze III provedenima u bolesnika s NMOSD-om (koji se dijagnosticirao kao NMO uz seropozitivan ili seronegativan nalaz na AQP4-IgG [prema Wingerchukovim kriterijima iz 2006.] ili NMOSD uz seropozitivan nalaz na AQP4-IgG [prema Wingerchukovim kriterijima iz 2007.]).

U ispitivanje BN40898 bili su uključeni odrasli i adolescentni bolesnici s NMOSD-om u dobi od 12 do 74 godine koji su primali stabilan IST i koji su imali najmanje 2 relapsa tijekom posljednje 2 godine prije probira (pri čemu je najmanje 1 relaps nastupio unutar 12 mjeseci prije probira) te rezultat 0 - 6,5 na proširenoj ljestvici za ocjenu stupnja onesposobljenosti (engl. *expanded disability status scale*, EDSS), dok su u ispitivanje BN40900 bili uključeni odrasli bolesnici u dobi od 18 do 74 godine koji nisu primali IST kao osnovnu terapiju i koji su doživjeli najmanje 1 relaps ili prvi napadaj bolesti unutar 12 mjeseci prije probira te su imali EDSS rezultat 0 - 6,5.

U oba je ispitivanja bilo uključeno približno 30% bolesnika s NMO-om koji su bili seronegativni na AQP4-IgG.

Djelotvornost se u oba ispitivanja ocjenjivala na temelju vremena do prvog relapsa prema ocjeni neovisnog povjerenstva za ocjenu kliničkih mjera ishoda (*Clinical Endpoint Committee*, CEC). Relaps se definirao kao unaprijed specificirano pogoršanje EDSS rezultata i rezultata na ljestvici za ocjenu funkcionalnih sustava (engl. *Functional System Score*, FSS), a ocjenjivao se unutar 7 dana nakon što je bolesnik prijavio simptome (neovisno potvrđen relaps).

Ispitivanje BN40898 (poznato i kao SA-307JG ili SAkuraSky)

Ispitivanje BN40898 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se ocijenio učinak satralizumaba u kombinaciji sa stabilnim IST-om (OKS u dozi do 15 mg na dan [doza ekvivalentna dozi prednizolona], azatioprin u dozi do 3 mg/kg na dan ili MMF u dozi do 3000 mg na dan; adolescenti su primali kombinaciju azatioprina i OKS-a ili MMF-a i OKS-a). U dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja bila su uključena 83 bolesnika seropozitivna ili seronegativna na AQP4-IgG (76 odraslih i 7 adolescenata). Bolesnici su prve 3 pojedinačne doze od 120 mg satralizumaba ili placeba u odgovarajućem obliku primali s.c. injekcijom u područje abdomena ili bedra svaka 2 tjedna tijekom prva 4 tjedna, a zatim su terapiju primali svaka 4 tjedna.

Dizajn ispitivanja i početne značajke ispitivane populacije prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Dizajn ispitivanja i početne značajke bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG u ispitivanju BN40898

Naziv ispitivanja	Ispitivanje BN40898 (seropozitivni na AQP4-IgG: N=55; ITT* populacija: N=83)	
Dizajn ispitivanja		
Ispitivana populacija	Adolescentni i odrasli bolesnici s NMO-om ili NMOSD-om koji su primali stabilan IST Dob 12 - 74 godine, ≥ 2 relapsa u posljednje 2 godine prije probira (pri čemu je najmanje jedan relaps nastupio unutar 12 mjeseci prije probira), EDSS rezultat 0 - 6,5	
Trajanje ispitivanja za ocjenu djelotvornosti	Vođeno događajima** (26 neovisno potvrđenih relapsa) Medijan trajanja praćenja: 139,4 tjedna za satralizumab, 40,2 tjedna za placebo (u ITT populaciji: 115,1 tjedan, odnosno 42,5 tjedana)	
Liječene skupine (randomizacija 1:1)	Skupina A: satralizumab 120 mg s.c. Skupina B: placebo	
Početne značajke bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG	Satralizumab + IST (n=27)	Placebo + IST (n=28)
Dijagnoza, n (%): NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Srednja vrijednost dobi u godinama (SD) (min - maks)	44,4 (15,7) (13 - 73)	43,4 (12,9) (14 - 65)
Starije osobe (≥ 65 godina), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescenti (≥ 12 i < 18 godina), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Spolna raspodjela: muškarci, n (%) / žene, n (%)	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Imunosupresivna terapija (IST), n (%)		
Oralni kortikosteroidi (OKS)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatioprin (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mofetilmikofenolat (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + OKS***	0	0
MMF + OKS***	1 (3,7)	1 (3,6)

* ITT (engl. *intention to treat*) = populacija predviđena za liječenje

** Bolesnici koji su primili akutnu terapiju bez neovisno potvrđenog relapsa mogli su ući u otvoreni produžetak ispitivanja i bili su cenzurirani iz primarne analize djelotvornosti.

*** Kombinacija dozvoljena za adolescentne bolesnike

SD (engl. *standard deviation*), standardno odstupanje.

Ispitivanje BN40900 (poznato i kao SA-309JG ili SAKuraStar)

Ispitivanje BN40900 bilo je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno kako bi se ocijenio učinak satralizumaba u monoterapiji u odnosu na placebo. U ispitivanje je bilo uključeno 95 odraslih bolesnika seropozitivnih ili seronegativnih na AQP4-IgG. Bolesnici su prve 3 pojedinačne doze od 120 mg satralizumaba ili placeba u odgovarajućem obliku primali s.c. injekcijom u područje abdomena ili bedra svaka 2 tjedna tijekom prva 4 tjedna, a zatim su terapiju primali svaka 4 tjedna.

Dizajn ispitivanja i početne značajke ispitivane populacije prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Dizajn ispitivanja i početne značajke bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG u ispitivanju BN40900

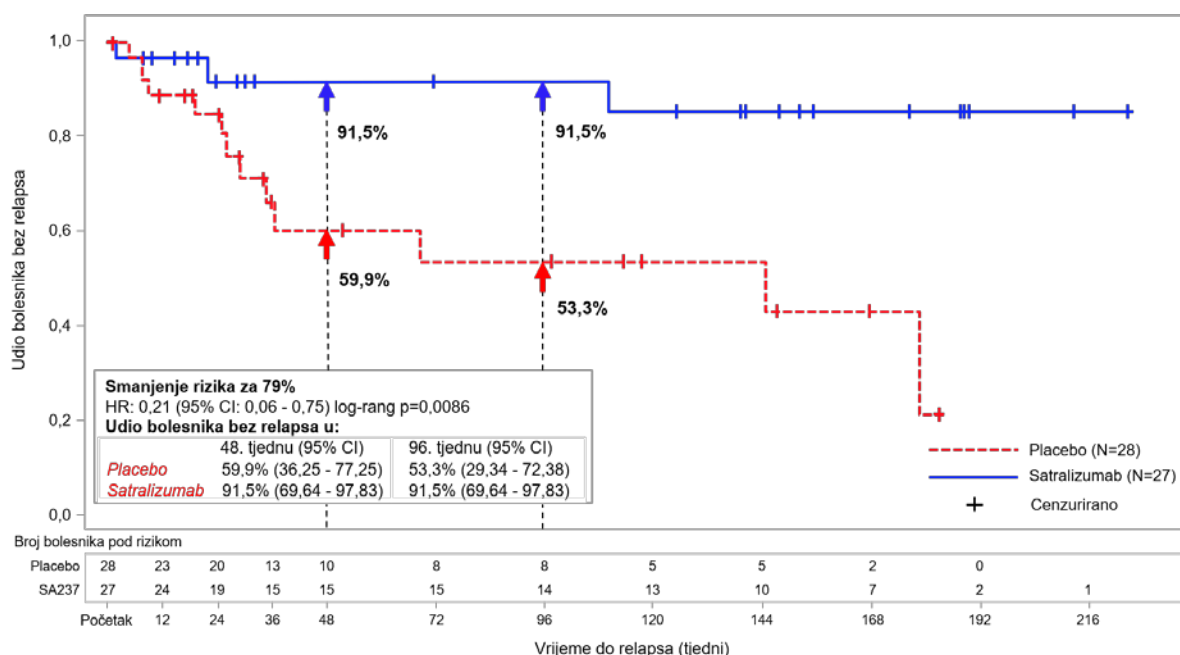
Naziv ispitivanja	Ispitivanje BN40900 (seropozitivni na AQP4-IgG: N=64; ITT* populacija N=95)	
Dizajn ispitivanja		
Ispitivana populacija	Odrasli bolesnici s NMO-om ili NMOSD-om Dob 18 - 74 godine, ≥ 1 relaps ili prvi napadaj unutar 12 mjeseci prije probira, EDSS rezultat 0 - 6,5. Bolesnici su prethodno primali terapiju za prevenciju relapsa NMOSD-a ili nisu bili prethodno liječeni.	
Trajanje ispitivanja za ocjenu djelotvornosti	Vođeno događajima (44 neovisno potvrđena relapsa ili 1,5 godina nakon datuma randomizacije posljednjeg uključenog bolesnika, što god nastupi prije) Medijan trajanja praćenja: 96,7 tjedana za satralizumab, 60,1 tjedan za placebo (za ITT populaciju: 95,4 tjedana odnosno 60,5 tjedana)	
Liječene skupine (randomizacija 2:1)	Monoterapija: Skupina A: satralizumab 120 mg s.c. Skupina B: placebo	
Početne značajke bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Dijagnoza, n (%): NMO NMOSD	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)
Srednja vrijednost dobi u godinama (SD) (min - maks)	46,0 (12,0) (22 - 70)	40,1 (11,5) (20 - 56)
Starije osobe (≥ 65 godina), n (%)	1 (2,4)	0
Spolna raspodjela: muškarci, n (%) / žene, n (%)	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

* Populacija predviđena za liječenje

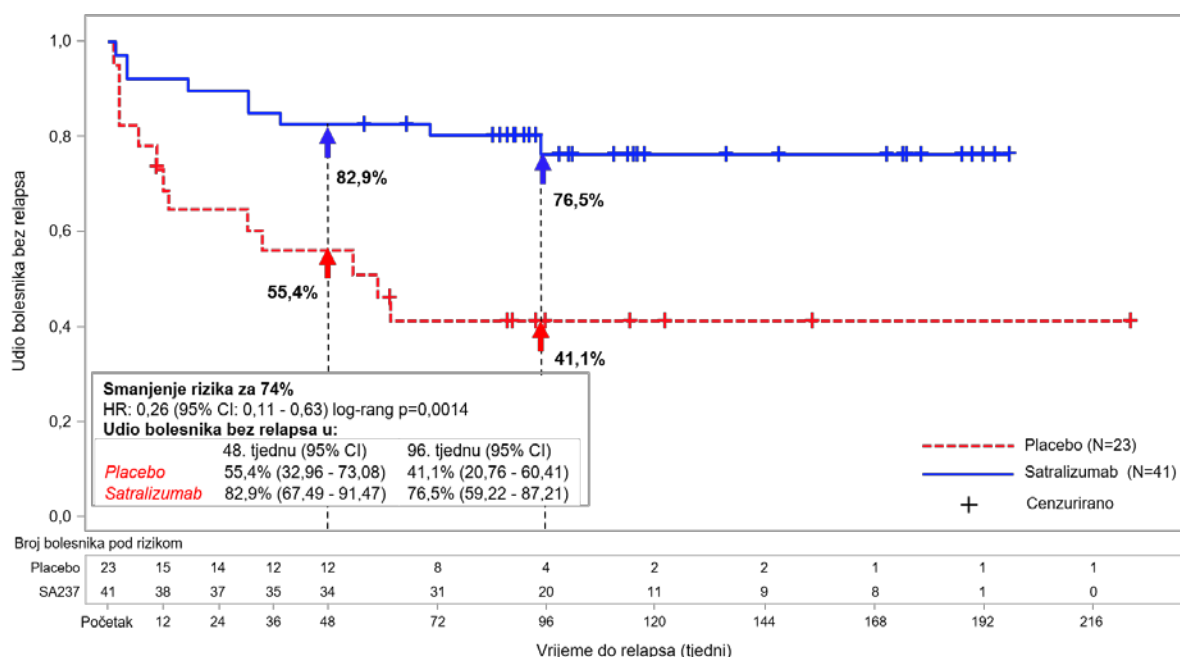
Primarna djelotvornost

U bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG relativan rizik od neovisno potvrđenog relapsa smanjen je za 79% (omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) [95% CI]: 0,21 [0,06 - 0,75]) u ispitivanju BN40898 te za 74% (HR [95% CI]: 0,26 [0,11 - 0,63]) u ispitivanju BN40900 (vidjeti Slike 1 i 2). Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja BN40898 i BN40900, liječenje satralizumabom u kombinaciji s IST-om ili bez njega smanjilo je ukupan rizik za 75% (HR [95% CI]; 0,25 (0,12 - 0,50)) u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG. Do 48. tjedna 85,7% bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG koji su primali satralizumab u kombinaciji s IST-om ili u monoterapiji nije doživjelo neovisno potvrđen relaps, u usporedbi s 58,7% onih koji su primali placebo. Do 96. tjedna 81,4% bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG koji su primali satralizumab u kombinaciji s IST-om ili u monoterapiji nije doživjelo neovisno potvrđen relaps, u usporedbi s 47,2% onih koji su primali placebo. Djelotvornost nije bila značajna u bolesnika seronegativnih na AQP4-IgG.

Slika 1: Ispitivanje BN40898 - vrijeme do prvog neovisno potvrđenog relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG



Slika 2: Ispitivanje BN40900 - vrijeme do prvog neovisno potvrđenog relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG



U usporedbi s placebo, liječenje satralizumabom u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG smanjilo je godišnju stopu neovisno potvrđenih relapsa za 88% (omjer stopa = 0,122; 95% CI: 0,027 - 0,546; p=0,0039) u ispitivanju BN40898 te za 90% (omjer stopa = 0,096; 95% CI: 0,020 - 0,473; p=0,0086) u ispitivanju BN40900.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, potreba za primjenom akutne terapije za relaps (npr. kortikosteroida, intravenski primijenjenog imunoglobulina i/ili afereze [uključujući plazmaferezu ili izmjenu plazme]) u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG koji su primali satralizumab smanjena je za 61% (omjer izgleda = 0,3930; 95% CI: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) u ispitivanju BN40898 te za 74% (omjer izgleda = 0,2617; 95% CI: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) u ispitivanju BN40900.

U usporedbi s placebom, satralizumab je u bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG smanjio rizik od teškog relapsa (koji se definirao kao povećanje EDSS rezultata za ≥ 2 boda u odnosu na prethodnu ocjenu) za 85% (vrijeme do neovisno potvrđenog teškog relapsa tijekom dvostruko slijepog razdoblja; HR=0,15; 95% CI: 0,02 - 1,25; p=0,0441) u ispitivanju BN40898 i za 79% (HR=0,21; 95% CI: 0,05 - 0,91; p=0,0231) u ispitivanju BN40900.

Ključne sekundarne mjere ishoda

U ispitivanjima BN40898 i BN40900 nije postignuta promjena rezultata za bol i umor od početka ispitivanja do 24. tjedna.

Otvoreni produžetak ispitivanja

Analize dugoročnih podataka koje su obuhvatile otvoreni produžetak ispitivanja (utemeljene na podacima o relapsima liječenima akutnom terapijom) pokazale su da 58% bolesnika seropozitivnih na AQP4-IgG koji su primali satralizumab kao dodatnu terapiju i 73% bolesnika koji su satralizumab primali u monoterapiji nije doživjelo relaps ni nakon 120 tjedana liječenja.

Imunogenost

U ispitivanjima faze III BN40898 (satralizumab u kombinaciji s IST-om) i BN40900 (satralizumab u monoterapiji) protutijela na lijek opažena su u 41% odnosno 71% bolesnika koji su primali satralizumab tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja. Sposobnost protutijela na lijek da neutraliziraju vezivanje satralizumaba nije poznata.

Izloženost lijeku bila je manja u bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek. Međutim, protutijela na lijek nisu imala utjecaja na sigurnost, kao ni jasnog utjecaja na djelotvornost ili farmakodinamičke biljege koji ukazuju na vezivanje za ciljne elemente.

Liječenje satralizumabom dovelo je do sličnog smanjenja rizika od neovisno potvrđenog relapsa u obama ispitivanjima faze III, neovisno o različitim stopama protutijela na lijek u tim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepo razdoblje ispitivanja BN40898 bilo je uključeno 7 adolescentnih bolesnika. Srednja vrijednost dobi tih bolesnika iznosila je 15,4 godine, a medijan tjelesne težine 79,6 kg. Većina je bolesnika bila ženskog spola (n=6). Četiri bolesnika bili su bijelci, 2 bolesnika crnci/Afroamerikanci, a 1 bolesnik bio je Azijac. Pri probiru su 3 (42,9%) adolescentna bolesnika bila seropozitivna na AQP4-IgG (2 u skupini koja je primala placebo i 1 u skupini liječenoj satralizumabom). Tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja neovisno potvrđen relaps zabilježen je kod 1 od 3 adolescenta u skupini koja je primala placebo te 1 od 4 adolescenta u skupini koja je primala satralizumab. Zbog male veličine uzorka u ovoj podskupini nije izračunat omjer hazarda za primarnu mjeru ishoda - vrijeme do prvog neovisno potvrđenog relapsa. U otvoreno razdoblje ispitivanja uključena su dva dodatna adolescentna bolesnika.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Enspryng u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje NMOSD-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika satralizumaba opisana je i u zdravih dobrovoljaca japanskog podrijetla i onih bijele rase te u bolesnika s NMO-om i NMOSD-om. Farmakokinetika u bolesnika s NMO-om i NMOSD-om koji su primali preporučenu dozu lijeka opisana je primjenom metoda populacijske farmakokinetičke analize utemeljene na bazi podataka prikupljenih za 154 bolesnika.

Krivulja koncentracije satralizumaba kroz vrijeme u bolesnika s NMO-om ili NMOSD-om točno je opisana primjenom populacijskog farmakokinetičkog modela s dva odjeljka te paralelnom linearnom i ciljnim elementom posredovanom (Michaelis-Mentenovom) eliminacijom i apsorpcijom prvog reda nakon s.c. primjene. Parametri klirensa i volumena distribucije satralizumaba alometrijski se povećavaju ovisno o tjelesnoj težini (primjenom funkcije potencija s fiksnim eksponentom od 0,75 za klirens i 1 za volumen). Pokazalo se da je tjelesna težina značajna kovarijata, pa se tako u bolesnika tjelesne težine 123 kg (97,5-i percentil raspodjele tjelesne težine) klirens povećao za 71,3%, a volumen distribucije u središnji odjeljak (V_c) za 105% u odnosu na bolesnika tjelesne težine 60 kg.

Vrijednosti C_{min} , C_{max} i AUC postigle su stanje dinamičke ravnoteže nakon razdoblja udarnog liječenja (8 tjedana), a iznosile su kako slijedi (srednja vrijednost [$\pm$ SD]): C_{min} : 19,7 (12,2) $\mu\text{g/ml}$, C_{max} : 31,5 (14,9) $\mu\text{g/ml}$ i AUC: 737 (386) $\mu\text{g}\cdot\text{ml/dan}$.

Apsorpcija

Konstanta brzine apsorpcije satralizumaba iznosila je 0,0104 ml/h, što odgovara poluvremenu apsorpcije od približno 3 dana (66 sati) kod primjene preporučene doze (vidjeti dio 4.2). Bioraspoloživost lijeka bila je visoka (85,4%).

Distribucija

Distribucija satralizumaba je dvofazna. Središnji volumen distribucije iznosio je 3,46 l, dok je periferni volumen distribucije iznosio 2,07 l. Klirens između odjeljaka iznosio je 14 ml/h.

Biotransformacija

Metabolizam satralizumaba nije izravno ispitivan jer se monoklonska protutijela prvenstveno eliminiraju katabolizmom.

Eliminacija

Ukupan klirens satralizumaba ovisi o koncentraciji. Procjenjuje se da linearni klirens (koji je odgovoran za približno polovicu ukupnog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene preporučene doze u bolesnika s NMO-om i NMOSD-om) iznosi 2,50 ml/h. Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja faze 3, pripadajući terminalni $t_{1/2}$ iznosi približno 30 dana (raspon: 22 - 37 dana).

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u odraslih bolesnika s NMO-om ili NMOSD-om pokazale su da dob, spol i rasa nisu značajno utjecale na farmakokinetiku satralizumaba. Premda je tjelesna težina utjecala na farmakokinetiku satralizumaba, ne preporučuje se prilagođavati dozu ni u jednoj od navedenih demografskih skupina.

Pedijatrijska populacija

Podaci prikupljeni u 8 adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 - 17 godina) liječenih prema režimu doziranja za odrasle bolesnike pokazuju da se populacijski farmakokinetički parametri satralizumaba u tih bolesnika ne razlikuju značajno od onih u odrasloj populaciji. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike satralizumaba u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Međutim, u klinička ispitivanja BN40898 i BN40900 bili su uključeni bolesnici s NMO-om ili NMOSD-om u dobi od 65 do 74 godine.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije provedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku satralizumaba. Međutim, u ispitivanja faze III bili su uključeni bolesnici s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min i < 80 ml/min). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na farmakokinetiku satralizumaba, što je u skladu s poznatim mehanizmom klirensa satralizumaba. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije provedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku satralizumaba (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na glodavcima kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal satralizumaba. U 6-mjesečnom ispitivanju kronične toksičnosti provedenom na makaki majmunima nisu opažene proliferirajuće lezije.

Genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio mutageni potencijal satralizumaba. Ne očekuje se da će protutijela izazvati učinke na DNK.

Reproduktivna toksičnost

Prenatalna i postnatalna izloženost skotnih ženki majmuna i njihove mladunčadi satralizumabu nije imala štetnih učinaka na majku, razvoj ploda, ishod trudnoće ni preživljenje mladunčadi i njihov razvoj, uključujući sposobnost učenja.

Koncentracije satralizumaba u majčinu mlijeku bile su vrlo niske ($< 0,9\%$ odgovarajućih razina u majčinoj plazmi).

Plodnost

Kod kronične primjene satralizumaba u majmuna nisu opaženi učinci na reproduktivne organe mužjaka ni ženki.

Sindrom otpuštanja citokina

Na temelju *in vitro* ispitivanja na uzorcima ljudske krvi, rizik od otpuštanja proupalnih citokina kod primjene satralizumaba smatra se niskim s obzirom na incidenciju i povećanje broja citokina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
aspartatna kiselina
arginin
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Štrcaljka se ne smije upotrijebiti ako je bila zamrznuta.

Štrcaljku treba uvijek držati suhom.

Napunjenu štrcaljku treba čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Štrcaljka se u neotvorenom vanjskom pakiranju može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 8 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti u hladnjak, već se mora ili upotrijebiti ili baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (načinjenoj od polimera) s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, tvrdim zaštitnim pokrovom igle načinjenim od klorirane butilne gume i polipropilena te čepom klipa od klorirane butilne gume. Napunjena štrcaljka ima naljepnicu i automatski zaštitni pokrov igle, potisnik klipa te izdužene rubnike za prste.

Veličina pakiranja: 1 napunjena štrcaljka i višestruko pakiranje od 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, zatvorenu kutiju treba otvoriti, a napunjenu štrcaljku pažljivo izvaditi iz kutije držeći je za tijelo. Važno je pričekati 30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu prije početka primjene lijeka.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži vidljive čestice ili ako bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda oštećeno.

Injekcija se mora primijeniti odmah nakon skidanja zatvarača, a najkasnije unutar 5 minuta, kako se lijek ne bi osušio i začepio iglu. Ako se napunjena štrcaljka ne upotrijebi unutar 5 minuta od skidanja zatvarača, mora se baciti u neprobojan spremnik i upotrijebiti nova napunjena štrcaljka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Enspryng na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik kartice s upozorenjima za bolesnika, načine njezine distribucije i sve druge aspekte te kartice.

Svrha kartice s upozorenjima za bolesnika jest dodatno potaknuti razgovor o riziku od infekcija/ozbiljnih infekcija, kako bi se osiguralo da bolesnici u slučaju pojave znakova i simptoma infekcija odmah potraže liječničku pomoć i tako pridonesu njihovom pravovremenom dijagnosticiranju, kao i ukazati zdravstvenim radnicima na potrebu za pravovremenom primjenom odgovarajućih mjera.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se Enspryng stavlja na tržište osigurati da svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati, primjenjivati ili primati Enspryng imaju pristup/dobiju karticu s upozorenjima za bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadrži:

- informacije o tome da liječenje lijekom Enspryng može povećati rizik od infekcija
- upozorenje da u slučaju pojave znakova ili simptoma infekcija odmah treba potražiti liječničku pomoć
- upozorenje da se bolesnik liječi lijekom Enspryng, namijenjeno svim zdravstvenim radnicima koji će u bilo kojem trenutku liječiti bolesnika, uključujući u hitnim slučajevima
- kontaktne podatke liječnika koji je propisao Enspryng

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Enspryng 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
satralizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg satralizumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, aspartatna kiselina, arginin, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
120 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Supkutano

Samo za jednokratnu primjenu

Izvaditi štrcaljku iz kutije i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije primjene

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

Enspryng se u neotvorenom vanjskom pakiranju može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 8 dana

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1559/001 1 napunjena štrcaljka

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

enspryng 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM) – VIŠESTRUKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Enspryng 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
satralizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg satralizumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, aspartatna kiselina, arginin, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke
120 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Supkutano

Samo za jednokratnu primjenu

Izvaditi štrcaljku iz kutije i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije primjene

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

Enspryng se u neotvorenom vanjskom pakiranju može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 8 dana

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1559/002 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja od 1)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

enspryng 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA) – VIŠESTRUKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Enspryng 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
satralizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg satralizumaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, aspartatna kiselina, arginin, poloksamer 188, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.
120 mg/1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Supkutano

Samo za jednokratnu primjenu

Izvaditi štrcaljku iz kutije i pričekati 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu prije primjene

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage

Enspryng se u neotvorenom vanjskom pakiranju može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 8 dana

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1559/002 3 napunjene štrcaljke (3 pakiranja od 1)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

enspryng 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Enspryng 120 mg injekcija
satralizumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

120 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Enspryng 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki satralizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu liječnik će Vam dati i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne informacije o sigurnosti kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Enspryng. Uvijek imajte tu karticu s upozorenjima uz sebe.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Enspryng i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enspryng
3. Kako primjenjivati Enspryng
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enspryng
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Upute za uporabu

1. Što je Enspryng i za što se koristi

Što je Enspryng

Enspryng sadrži djelatnu tvar satralizumab. To je jedna vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela oblikovana su tako da prepoznaju specifičnu tvar u tijelu i vežu se za nju.

Za što se Enspryng koristi

Enspryng je lijek koji se koristi za liječenje poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u odraslih i mladih osoba od navršених 12 godina.

Što je NMOSD

NMOSD je bolest središnjeg živčanog sustava koja prvenstveno zahvaća vidne živce i kralježničnu moždinu. Bolest nastaje kad imunosti sustav (obrambeni sustav tijela) ne radi pravilno i napada živce u tijelu.

- Oštećenje vidnih živaca uzrokuje oticanje, koje dovodi do boli i gubitka vida.

- Oštećenje kralježnične moždine uzrokuje slabost ili gubitak pokretljivosti nogu ili ruku, gubitak osjeta i poremećaje funkcije mokraćnog mjehura i crijeva.

Kod napadaja NMOSD-a dolazi do oticanja u živčanom sustavu. To se događa i kod ponovne pojave (tzv. relapsa) bolesti. Oticanje uzrokuje razvoj novih simptoma ili povratak ranijih simptoma.

Kako Enspryng djeluje

Enspryng blokira djelovanje proteina koji se zove interleukin-6 (IL-6) i koji sudjeluje u procesima koji dovode do oštećenja i oticanja u živčanom sustavu. Enspryng blokira njegove učinke i na taj način smanjuje rizik od ponovne pojave ili napadaja NMOSD-a.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Enspryng

Nemojte primijeniti Enspryng

- ako ste alergični na satralizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se navedeno odnosi na Vas ili ako niste sigurni, nemojte primijeniti Enspryng i obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku ako doživite bilo koju alergijsku reakciju (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije primjene lijeka Enspryng ako se bilo što od navedenoga u nastavku odnosi na Vas (ili ako niste sigurni).

Infekcije

Ne smijete primjenjivati Enspryng dok imate infekciju. **Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru** ako prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom Enspryng **primijetite bilo koji znak infekcije**, kao što su:

- vrućica ili zimica
- kašalj koji ne prolazi
- grlobolja
- afte ili ranice na spolnim organima (herpes simpleks)
- herpes zoster
- oticanje, osjetljivost na dodir, bol ili crvenilo kože
- mučnina, povraćanje, proljev ili bol u trbuhu

Ove ćete informacije pronaći i u kartici s upozorenjima za bolesnika koju Vam je dao Vaš liječnik. Važno je da tu karticu s upozorenjima uvijek imate uz sebe i da je pokažete svim liječnicima, medicinskim sestrama ili njegovateljima.

Liječnik će pričekati da se infekcija stavi pod kontrolu prije nego što Vam primijeni Enspryng ili dopusti da nastavite injicirati Enspryng.

Cijepljenje

Recite liječniku ako ste nedavno primili neko cjepivo ili ako biste ga mogli uskoro primiti.

- Vaš će liječnik provjeriti trebate li primiti neko cjepivo prije nego što započnete liječenje lijekom Enspryng.

- Tijekom liječenja lijekom Enspryng ne smijete primiti živa ni živa atenuirana cjepiva (primjerice BCG cjepivo protiv tuberkuloze ili cjepiva protiv žute groznice).

Jetreni enzimi

Enspryng može utjecati na jetru i povećati količinu nekih jetrenih enzima u krvi. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage prije nego što primite Enspryng i ponavljati ih tijekom liječenja kako bi provjerio radi li Vam jetra pravilno. **Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru** ako tijekom ili nakon liječenja lijekom Enspryng primijetite neki od sljedećih znakova oštećenja jetre:

- žutu boju kože ili bjeloočnica (žuticu)
- tamnu mokraću
- mučninu i povraćanje
- bol u trbuhu

Broj bijelih krvnih stanica

Vaš će liječnik provesti krvne pretrage prije nego što primite Enspryng i ponavljati ih tijekom liječenja kako bi provjerio Vaš broj bijelih krvnih stanica.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina jer nije još ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Enspryng

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate lijekove kao što su varfarin, karbamazepin, fenitoin i teofilin jer će možda biti potrebno prilagoditi njihove doze.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete dojit ako ćete primati Enspryng. Nije poznato izlučuje li se Enspryng u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Enspryng utjecati na sposobnost upravljanja vozilom, vožnje bicikla ili rukovanja alatima ili strojevima.

3. Kako primjenjivati Enspryng

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Enspryng primijeniti

Jedna injekcija sadrži 120 mg satralizumaba. Prva će se injekcija primijeniti pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre.

- Prve tri injekcije primjenjuju se jedanput svaka 2 tjedna. One se nazivaju udarnim dozama.

- Nakon toga, injekcije se primjenjuju svaka 4 tjedna. One se nazivaju dozama održavanja. Nastavite primjenjivati injekcije jedanput svaka 4 tjedna onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kako primijeniti Enspryng

- Enspryng se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Pri svakoj primjeni injicirajte cijeli sadržaj štrcaljke.

Na početku će Vam Enspryng možda injicirati liječnik ili medicinska sestra. Međutim, liječnik može odlučiti da Enspryng možete injicirati sami ili da Vam ga može primijeniti odrasli njegovatelj.

- Vi ili Vaš njegovatelj proći ćete obuku o tome kako injicirati Enspryng.
- Ako Vi ili Vaš njegovatelj imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcija, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Pažljivo pročitajte i slijedite upute za injiciranje lijeka Enspryng, koje se nalaze u dijelu „Upute za uporabu“ na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Enspryng nego što ste trebali

Budući da Enspryng dolazi u napunjenoj štrcaljki, nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Međutim, ako ste zabrinuti, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Ako slučajno primijenite više doza nego što ste trebali, nazovite svog liječnika. Kad idete u posjet liječniku, uvijek sa sobom ponesite vanjsko pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili primijeniti Enspryng

Da bi liječenje bilo potpuno djelotvorno, vrlo je važno da nastavite primjenjivati injekcije.

Ako Vam injekcije daju liječnik ili medicinska sestra, a propustili ste dogovoreni termin – odmah zakažite novi termin.

Ako Enspryng injicirate sami, a propustili ste primijeniti injekciju – primijenite je što prije. Nemojte čekati do sljedeće planirane doze. Nakon što ste primijenili injekciju za propuštenu dozu, sljedeću injekciju trebate primijeniti:

- nakon 2 tjedna (za udarne doze)
- nakon 4 tjedna (za doze održavanja)

Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako prestanete primjenjivati Enspryng

Nemojte naglo prestati primjenjivati Enspryng bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Odmah se obratite liječniku ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice ako tijekom ili nakon injekcije primijetite bilo koji znak alergijske reakcije. Oni uključuju:

- stezanje u prsnom košu ili piskanje pri disanju

- nedostatak zraka
- vrućicu ili zimicu
- tešku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usana, jezika, lica
- svrbež, koprivnjaču ili osip na koži

Nemojte primijeniti sljedeću dozu dok ne razgovarate s liječnikom i dok Vam on ne kaže da uzmete sljedeću dozu.

Reakcije na injekciju (vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

U većini se slučajeva radi o blagim reakcijama, ali neke mogu biti i ozbiljne. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova tijekom ili nakon injekcije, a naročito unutar prva 24 sata nakon injekcije:

- crvenilo, svrbež, bol ili oticanje na mjestu primjene injekcije
- osip, crvenilo ili svrbež kože ili koprivnjaču
- navale crvenila
- glavobolju
- nadraženost, oticanje ili bol u grlu
- nedostatak zraka
- nizak krvni tlak (omaglicu i ošamućenost)
- vrućicu ili zimicu
- umor
- mučninu, povraćanje ili proljev
- ubrzane otkucaje srca, osjećaj treperenja ili lupanja srca (palpitacije)

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite neki od navedenih znakova.

Ostale nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bol u zglobovima
- visoka razina lipida (masnoća) u krvi
- nizak broj bijelih krvnih stanica u nalazima pretraga

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj ukočenosti
- migrena
- usporeni otkucaji srca (bradikardija)
- povišen krvni tlak
- nesanica
- oticanje potkoljenica, stopala ili šaka
- osip ili svrbež
- alergije ili peludna groznica
- upala želuca (gastritis), uključujući bolove u trbuhu i mučninu
- povećanje tjelesne težine
- nalazi krvnih pretraga koji pokazuju:
 - niske razine fibrinogena (proteina koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)
 - visoku razinu jetrenih enzima (transaminaza, što može biti znak jetrenih tegoba)
 - visoku razinu bilirubina (što može biti znak jetrenih tegoba)
 - nizak broj krvnih pločica (što može dovesti do lakog nastupa krvarenja ili nastanka modrica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enspryng

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici napunjene štrcaljke iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Štrcaljka se ne smije upotrijebiti ako je bila zamrznuta. Štrcaljku treba uvijek držati suhom.
- Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
- Enspryng se u neotvorenom vanjskom pakiranju može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 30°C tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 8 dana. Nemojte vraćati Enspryng u hladnjak.
- Nemojte primijeniti napunjenu štrcaljku ako je bila izvan hladnjaka više od 8 dana, nego je bacite.

Nemojte primijeniti lijek ako je mutan, ako je promijenio boju ili sadrži čestice. Enspryng je bezbojna do blijedo žuta tekućina.

Lijek se mora injicirati odmah nakon skidanja zatvarača, a najkasnije unutar 5 minuta, kako se lijek ne bi osušio i začepio iglu. Ako se napunjena štrcaljka ne upotrijebi unutar 5 minuta od skidanja zatvarača, morate je baciti u neprobojan spremnik i upotrijebiti novu napunjenu štrcaljku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enspryng sadrži

- Djelatna tvar je satralizumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 120 mg satralizumaba u 1 ml.
- Drugi sastojci su histidin, aspartatna kiselina, arginin, poloksamer 188, voda za injekcije.

Kako Enspryng izgleda i sadržaj pakiranja

- Enspryng je bezbojna do blijedo žuta tekućina.
- Enspryng je otopina za injekciju.
- Jedno pakiranje lijeka Enspryng sadrži 1 napunjenu štrcaljku. Jedno višestruko pakiranje lijeka Enspryng sadrži 3 (3 pakiranja od 1) napunjene štrcaljke. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Tamo se nalaze i poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovu liječenju.

Upute za uporabu

Pročitajte ove upute za uporabu:

- **prije nego što počnete koristiti napunjenu štrcaljku**
- **svaki put kad podignete novo pakiranje lijeka jer mogu sadržavati nove informacije**
- Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom ili medicinskom sestrom o Vašoj bolesti ili njezinu liječenju.
- Liječnik ili medicinska sestra odlučit će možete li Vi ili Vaš njegovatelj primjenjivati injekcije lijeka Enspryng kod kuće. Osim toga, pokazat će Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno i sigurno koristiti štrcaljku prije nego što je prvi put upotrijebite.
- Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Važne informacije

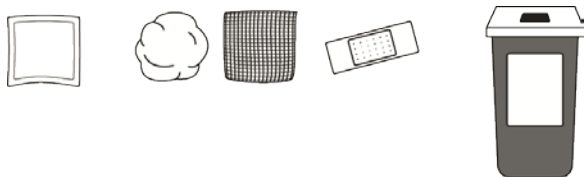
- Svaka je štrcaljka napunjena lijekom koji se zove Enspryng.
- Jedno pakiranje lijeka Enspryng sadrži samo 1 napunjenu štrcaljku.
- Svaka napunjena štrcaljka smije se upotrijebiti samo jednom.
- Nemojte dijeliti svoje štrcaljke s drugima.
- Nemojte skinuti zatvarač igle sve dok ne budete spremni injicirati Enspryng.
- Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je pala na pod ili ako je oštećena.
- Nikad nemojte pokušavati rastaviti štrcaljku.
- Nemojte ostavljati štrcaljku bez nadzora.
- Nemojte ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.

Pribor potreban za primjenu injekcije

Jedno pakiranje lijeka Enspryng sadrži:

- 1 napunjenu štrcaljku koja je namijenjena samo za jednokratnu uporabu

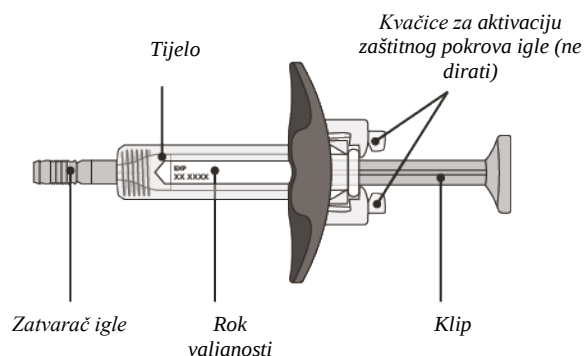
Potreban Vam je i sljedeći pribor, no on nije uključen u pakiranje:



- 1 tupfer natopljen alkoholom
 - 1 komad sterilne pamučne vate ili gaze
 - 1 mali flaster
 - 1 neprobojan spremnik za sigurno odlaganje zatvarača igle i upotrijebljene štrcaljke. Pogledajte 21. korak: „Zbrinjavanje lijeka Enspryng“ na kraju ovih uputa za uporabu.
-

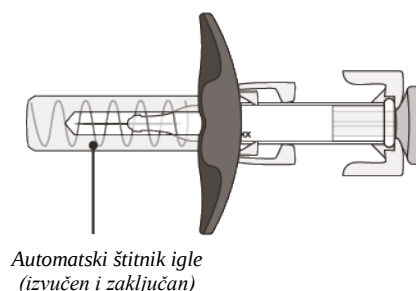
Napunjena štrcaljka s lijekom Enspryng (Pogledajte Sliku A i Sliku B)

Prije uporabe:



Slika A

Nakon uporabe:



Slika B

Štrcaljka ima automatski štitnik igle koji prekriva iglu nakon završetka injekcije.

Pripremite se za primjenu lijeka Enspryng

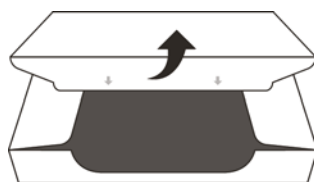
1. Izvadite kutiju sa štrcaljkom iz hladnjaka i stavite je na čistu i ravnu radnu površinu (poput stola).
2. Provjerite rok valjanosti na stražnjoj strani kutije (**pogledajte Sliku C**). **Nemojte** upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
3. Provjerite prednji dio kutije kako biste se uvjerali da je zatvoren (**pogledajte Sliku C**). **Nemojte** upotrijebiti lijek ako je zaštitna naljepnica potrgana.

Ako je istekao rok valjanosti ili ako je zaštitna naljepnica potrgana, idite na 21. korak: „Zbrinjavanje lijeka Enspryng“ i obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.



Slika C

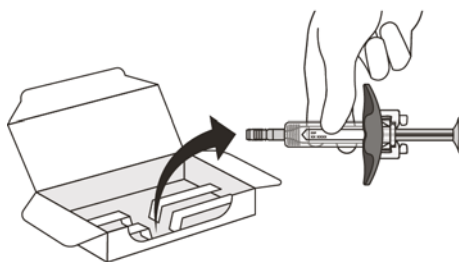
4. Otvorite kutiju (**pogledajte Sliku D**).



Slika D

5. Pažljivo izvadite štrcaljku iz kutije držeći je za tijelo (**pogledajte Sliku E**).

- Nemojte preokrenuti kutiju da biste izvaditi štrcaljku.
- Nemojte dirati kvačice za aktivaciju zaštitnog pokrova igle. Mogli biste oštetiti štrcaljku.
- Nemojte držati štrcaljku za klip ili zatvarač igle.

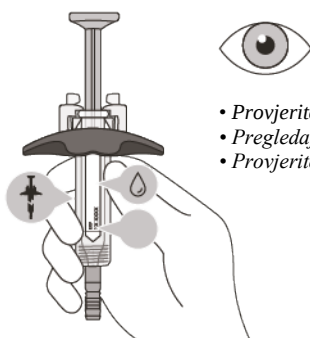


Slika E

Pregledajte štrcaljku

(pogledajte Sliku F)

6. Provjerite rok valjanosti na štrcaljki. **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.
7. Provjerite je li štrcaljka oštećena. **Nemojte** je upotrijebiti ako je napukla ili slomljena.
8. Kroz prozorčić za provjeru lijeka provjerite je li tekućina u štrcaljki bistra i bezbojna do blijedo žuta. **Nemojte** injicirati lijek ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.
- U štrcaljki se može nalaziti nekoliko malih mjehurića zraka. To je normalna pojava. Nemojte ih pokušavati ukloniti.



- Provjerite rok valjanosti
- Pregledajte tekućinu
- Provjerite je li štrcaljka oštećena

Slika F

Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti, ako je štrcaljka oštećena ili ako je tekućina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice. Idite na 21. korak: „Zbrinjavanje lijeka Enspryng“ i obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Pričekajte da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.

9. Nakon što ste pregledali štrcaljku, stavite je na čistu i ravnu radnu površinu (poput stola) i pričekajte **30 minuta**. Na taj će se način ugrijati na sobnu temperaturu (**pogledajte Sliku G**). Važno je pričekati da se štrcaljka lagano ugrije na sobnu temperaturu jer hladan lijek može učiniti injekciju neugodnom i otežati potiskivanje klipa.
- Nemojte ubrzavati proces zagrijavanja lijeka grijanjem štrcaljke ni na koji način.
 - Nemojte skidati zatvarač igle dok se štrcaljka grije na sobnu temperaturu.



Operite ruke

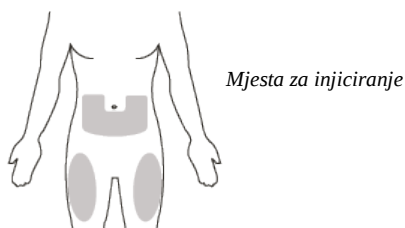
10. Operite ruke sapunom i vodom (**pogledajte Sliku H**).



Slika H

Odaberite mjesto injiciranja

11. Odaberite mjesto injiciranja na:
- donjem dijelu trbuha (abdomena) ili
 - prednjem i srednjem dijelu bedara (**pogledajte Sliku I**).



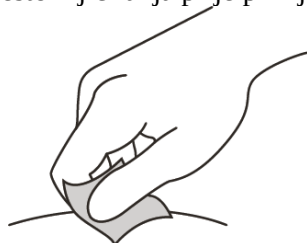
Slika I

- Nemojte injicirati lijek unutar 5 cm od pupka.
- Nemojte injicirati u madeže, ožiljke, modrice ni područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, crvena, tvrda ili oštećena.

Za svaku novu injekciju odaberite drugo mjesto injiciranja. **Odaberite drugo mjesto za svaku novu injekciju koje je najmanje 2,5 cm udaljeno od prethodnog mjesta primjene.**

Očistite mjesto injiciranja

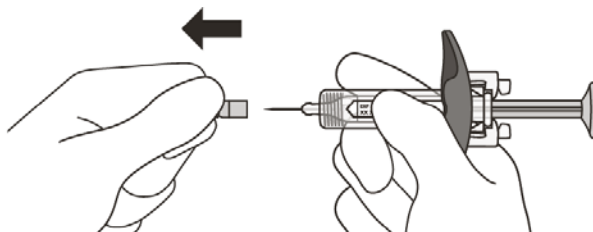
12. Obrišite odabrano mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pričekajte da se osuši na zraku.
- Nemojte mahati niti puhati na očišćeno područje.
 - Nemojte ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.



Slika J

Injicirajte Enspryng

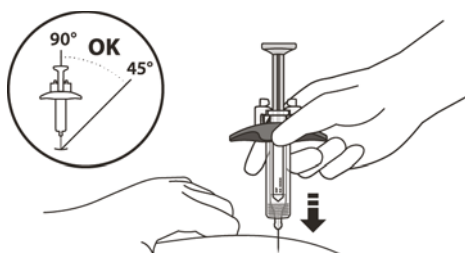
13. Uхватite tijelo štrcaljke palcem i kažiprstom. Drugom rukom povucite zatvarač igle ravno sa štrcaljke. Možda ćete vidjeti kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalna pojava i neće utjecati na Vašu dozu (**pogledajte Sliku K**).
- **Upotrijebite štrcaljku unutar 5 minuta od skidanja zatvarača jer bi se u protivnom igla mogla začepiti.**
 - Nemojte skinuti zatvarač igle sve dok ne budete spremni injicirati Enspryng.
 - Nakon što skinete zatvarač igle, nemojte ga vraćati jer biste mogli oštetiti iglu.
 - Nemojte dodirivati iglu niti dopustiti da ona dotakne bilo koju površinu nakon što skinete zatvarač igle.



Slika K

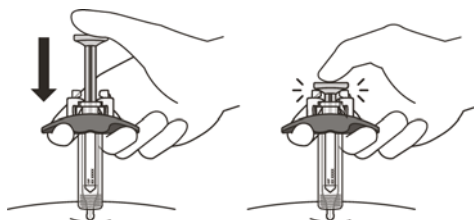
14. Odmah bacite zatvarač igle u neprobojan spremnik za oštre predmete. Pogledajte 21. korak: „Zbrinjavanje lijeka Enspryng“.
15. Držite tijelo štrcaljke palcem i kažiprstom. Drugom rukom uhvatite nabor kože na mjestu koje ste očistili. (**pogledajte Sliku L**)
16. Brzim pokretom nalik onom pri bacanju strelice ubodite iglu u kožu pod kutom od 45° do 90° (**pogledajte Sliku L**).

- Nemojte mijenjati kut injiciranja tijekom injekcije.
- Nemojte ponovno ubadati iglu.



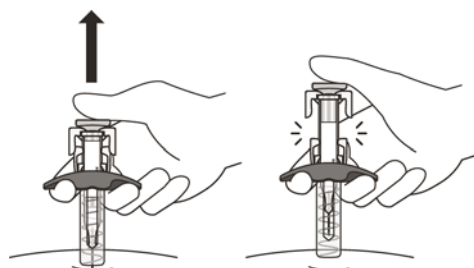
Slika L

17. Nakon što ubodete iglu, otpustite kožni nabor.
18. Polako injicirajte sav lijek lagano pritišćući klip sve do kraja, dok ne dodirne kvačice za aktivaciju zaštitnog pokrova igle (**pogledajte Sliku M**).



Slika M

19. Lagano otpustite klip i pustite da igla izađe iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli (**pogledajte Sliku N**).



Slika N

- **Iglu će tada prekriti automatski štitnik igle.** Ako igla nije prekrivena, pažljivo odložite štrcaljku u neprobojan spremnik za oštre predmete kako biste izbjegli ozljedu. Pogledajte 21. korak: „Zbrinjavanje lijeka Enspryng“.

Njega mjesta injiciranja

20. Možda ćete vidjeti malu količinu krvi na mjestu injiciranja. Mjesto injiciranja možete pritisnuti pamučnom vatom ili gazom do prestanka krvarenja, ali **nemojte** ga trljati. Područje primjene po potrebi možete i prekriti malim flasterom. Ako lijek dođe u doticaj s kožom, isperite to područje vodom.

Zbrinjavanje lijeka Enspryng

21. Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na štrcaljku. Upotrijebljenu štrcaljku odložite u spremnik za oštre predmete odmah nakon uporabe (**pogledajte Sliku O**). **Nemojte** bacati štrcaljke u kućni otpad niti ih reciklirati.



Slika O

- Pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika gdje možete nabaviti spremnik za oštre predmete odnosno koje druge vrste neprobojnih spremnika možete koristiti za sigurno odlaganje upotrijebljenih štrcaljki i zatvarača igle.
- Upotrijebljeni spremnik za oštre predmete odložite prema uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.
- Nemojte odlagati upotrijebljeni spremnik za oštre predmete u kućni otpad.
- Nemojte reciklirati upotrijebljeni spremnik za oštre predmete.