

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enspryng 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 120 mg di satralizumab in 1 mL.

Satralizumab è prodotto utilizzando cellule ovariche di criceto cinese, mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Liquido da incolore a giallino. La soluzione ha un pH di circa 6,0 e un'osmolalità di circa 310 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enspryng è indicato in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS), per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della neuromielite ottica (NMO) o della NMOSD.

Posologia

Enspryng può essere utilizzato in monoterapia o in terapia di associazione a corticosteroidi orali (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetile (MMF) (vedere paragrafo 5.1). La posologia in pazienti adolescenti di età ≥ 12 anni con peso corporeo ≥ 40 kg e in pazienti adulti è la stessa.

Dosi di carico

La dose di carico raccomandata è di 120 mg, con iniezione sottocutanea (s.c.), ogni due settimane per le prime tre somministrazioni (prima dose alla settimana 0, seconda dose la 2° settimana e terza dose la 4° settimana).

Dosi di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di 120 mg, con iniezione s.c., ogni 4 settimane.

Durata del trattamento

Enspryng è concepito per il trattamento a lungo termine.

Dosi ritardate o saltate

Se si salta un'iniezione, per ragioni diverse da aumenti dei livelli degli enzimi epatici, questa dovrà essere somministrata come illustrato nella Tabella 1.

Tabella 1 Posologia raccomandata per dosi ritardate o saltate

Ultima dose somministrata	Posologia raccomandata per dosi ritardate o saltate
Dose di carico saltata o ritardata di meno di 8 settimane durante il periodo di mantenimento	<p>La dose raccomandata deve essere somministrata il prima possibile, senza attendere fino alla dose programmata successiva.</p> <p><u>Periodo di carico</u> Se la seconda dose di carico viene ritardata o saltata, questa dose dev'essere somministrata il prima possibile e la terza e ultima dose di carico 2 settimane dopo.</p> <p>Se la terza dose di carico viene ritardata o saltata, questa dose dev'essere somministrata il prima possibile e la prima dose di mantenimento 4 settimane dopo.</p> <p><u>Periodo di mantenimento</u> Dopo aver somministrato la dose ritardata o saltata, il regime posologico ogni 4 settimane deve essere ripristinato.</p>
Da 8 settimane a meno di 12 settimane	La dose raccomandata deve essere somministrata a 0*, 2° settimane e successivamente ogni 4 settimane.
12 settimane o più	La dose raccomandata deve essere somministrata a 0*, 2°, 4° e successivamente ogni 4 settimane.

* Per "0 settimane" si intende il momento della prima somministrazione dopo la dose saltata.

Modifiche del dosaggio in presenza di anomalie degli enzimi epatici

Se l'aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato transaminasi (AST) è >5x il limite superiore di normalità (ULN) e si associa a un aumento di qualsiasi grado della bilirubina, il trattamento con Enspryng deve essere interrotto e la ripresa non è consigliata.

Se l'aumento di ALT o AST è > 5x il limite superiore di normalità (ULN) e non si associa a un aumento di bilirubina, il trattamento deve essere interrotto. Il trattamento potrà essere ripreso alla dose di 120 mg, con iniezione s.c., ogni quattro settimane, quando i valori di ALT e AST saranno tornati nel normale intervallo e previa valutazione del rapporto beneficio-rischio del trattamento nel singolo paziente. Se si decide di riprendere il trattamento, i parametri epatici dovranno essere strettamente monitorati e se si osserva un qualsiasi successivo aumento dei livelli di ALT/AST e/o di bilirubina, il trattamento deve essere interrotto e la ripresa non è consigliata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 2 Posologia raccomandata per la ripresa del trattamento dopo un aumento dei livelli delle transaminasi epatiche

Ultima dose somministrata	Dosaggio raccomandato per la ripresa del trattamento
Meno di 12 settimane	Il trattamento deve essere ripreso alla dose raccomandata, somministrata ogni 4 settimane.
12 settimane o più	Il trattamento deve essere ripreso alla dose raccomandata, somministrata a 0*, 2°, 4° e successivamente ogni 4 settimane.

* Per “settimana 0” si intende il momento della prima somministrazione dopo la ripresa del trattamento.

Modifiche del dosaggio in presenza di neutropenia

Se la conta dei neutrofili è inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ e la ripetizione dell’analisi conferma il risultato, il trattamento deve essere interrotto fino a quando la conta dei neutrofili non torna a un livello $> 1,0 \times 10^9/L$.

Modifiche del dosaggio in presenza di una conta delle piastrine bassa

Se la conta delle piastrine è inferiore a $75 \times 10^9/L$ e la ripetizione dell’analisi conferma il risultato, il trattamento deve essere interrotto fino a quando la conta delle piastrine non torna a un livello $\geq 75 \times 10^9/L$.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La posologia in pazienti adolescenti di età ≥ 12 anni con peso corporeo ≥ 40 kg e in pazienti adulti è la stessa (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). La sicurezza e l’efficacia di satralizumab nei bambini con peso corporeo <40 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni, non è richiesta alcuna correzione della posologia (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, la sicurezza e l’efficacia di satralizumab non sono state formalmente studiate. Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale, non è richiesta alcuna correzione della posologia (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica, la sicurezza e l’efficacia di satralizumab non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con satralizumab sono stati osservati aumenti dei livelli degli enzimi epatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per indicazioni sulla correzione della posologia, si veda il precedente paragrafo “Modifiche del dosaggio in presenza di anomalie degli enzimi epatici”.

Modo di somministrazione

Satralizumab 120 mg si somministra con iniezione s.c. utilizzando una siringa preriempita monodose. È necessario somministrare l’intero contenuto della siringa preriempita (1 mL).

Le sedi di iniezione raccomandate sono l’addome e la coscia. Le sedi di iniezione devono essere alternate e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o aree in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

Le istruzioni complete per la somministrazione di satralizumab sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

Somministrazione da parte del paziente e/o di chi lo assiste

La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

Dopo aver ricevuto istruzioni adeguate su come preparare e praticare l'iniezione, un paziente/ o chi lo assiste adulto potrà somministrare tutte le altre dosi a casa, se il medico stabilirà che la procedura è appropriata e che il paziente/o chi lo assiste è in grado di praticare l'iniezione.

Pazienti/o chi lo assiste devono chiamare immediatamente il medico se il paziente manifesta sintomi di gravi reazioni allergiche e verificare con l'operatore sanitario l'opportunità di proseguire o meno il trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

La somministrazione di satralizumab dovrà essere ritardata nei pazienti che sviluppano un'infezione attiva, fino a quando quest'ultima non sarà sotto controllo (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda di monitorare i pazienti trattati con satralizumab, al fine di rilevare e diagnosticare tempestivamente eventuali infezioni. Se il paziente sviluppa un'infezione grave o opportunistica, è necessario ritardare il trattamento e istituire una terapia adeguata con ulteriore monitoraggio. In caso di segni e sintomi di infezioni, i pazienti devono essere istruiti sulla necessità di richiedere assistenza medica tempestiva, allo scopo di facilitare la diagnosi tempestiva delle infezioni. Ai pazienti deve essere fornita una scheda di allerta per il paziente.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi-attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con satralizumab, poiché la sicurezza clinica non è stata stabilita. L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio del trattamento con satralizumab deve essere conforme alle linee guida sulle vaccinazioni in vigore relative agli agenti immunomodulatori o immunosoppressori.

In pazienti trattati con satralizumab, non sono disponibili dati sugli effetti della vaccinazione. Prima di iniziare il trattamento con satralizumab, si raccomanda che tutti i pazienti effettuino le dovute vaccinazioni e i richiami previsti dalle attuali linee guida per l'immunizzazione.

Enzimi epatici

In associazione al trattamento con satralizumab sono stati osservati aumenti lievi e moderati dei livelli delle transaminasi epatiche, che nella maggior parte dei casi sono stati inferiori a 5x ULN (vedere paragrafo 4.8).

I livelli di ALT e AST devono essere monitorati ogni quattro settimane per i primi tre mesi di trattamento, quindi ogni tre mesi per un anno e successivamente secondo indicazione clinica.

Il trattamento con satralizumab deve essere interrotto nei pazienti con ALT o AST > 5x ULN (vedere paragrafo 4.2).

Conta dei neutrofili

Dopo il trattamento con satralizumab si sono verificate riduzioni della conta dei neutrofili (vedere paragrafo 4.8). La conta dei neutrofili deve essere monitorata per 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente secondo indicazione clinica. Per i casi in cui è raccomandata l'interruzione del trattamento, vedere paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Le analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di azatioprina (AZA), corticosteroidi orali (CO) o micofenolato mofetile (MMF) sulla clearance di satralizumab.

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato che l'espressione di specifici enzimi epatici CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4) è soppressa da citochine come IL-6.

Pertanto, occorre cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con satralizumab nei pazienti in terapia concomitante con substrati di CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19, in particolare quelli che presentano un indice terapeutico ristretto (come warfarin, carbamazepina, fenitoina e teofillina) e, se necessario, si devono modificare le dosi.

In considerazione della prolungata emivita terminale di satralizumab, il suo effetto potrebbe persistere per diverse settimane dopo l'interruzione del trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di satralizumab in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sulle scimmie non indicano effetti dannosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Durante la gravidanza, a scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di satralizumab.

Allattamento

Non è noto se satralizumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e che tale escrezione si riduce in breve tempo a basse concentrazioni; di conseguenza, in questo breve periodo non può essere esclusa la sussistenza di un rischio per il neonato allattato al seno. Trascorso questo periodo, l'uso di Enspryng durante l'allattamento può essere valutato solo se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici circa gli effetti di satralizumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato evidenze di compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enspryng non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza sono state: cefalea (19,2%), artralgia (13,5%), conta dei leucociti diminuita (13,5%), iperlipidemia (13,5%) e reazioni correlate all'iniezione (12,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono riepilogate le reazioni avverse osservate negli studi clinici con l'uso di satralizumab in monoterapia o in associazione a TIS.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici (Tabella 3) sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Le reazioni avverse sono presentate utilizzando il numero di eventi avversi per 100 pazienti-anno e sulla base delle cifre relative alla frequenza. Per ogni reazione avversa, la categoria di frequenza corrispondente si basa sulle cifre relative alla frequenza e alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 3 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	
	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Ipofibrinogenemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperlipidemia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania
Patologie cardiache		Bradycardia
Patologie vascolari		Iperensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite allergica
Patologie gastrointestinali		Gastrite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Rigidità muscoloscheletrica
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate all'iniezione	Edema periferico
Esami diagnostici	Conta dei leucociti diminuita	Conta dei neutrofili diminuita, conta delle piastrine diminuita, transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata, peso aumentato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'iniezione (IRR)

In pazienti trattati con satralizumab, le IRR segnalate sono state prevalentemente da lievi a moderate e, nella maggior parte dei casi, si sono manifestate entro 24 ore dall'iniezione. I sintomi sistemici più comunemente riferiti sono stati diarrea e cefalea. Le reazioni locali in sede di iniezione più comunemente riferite sono state rossore, eritema, prurito, eruzione cutanea e dolore.

Peso corporeo

Nel periodo di trattamento in doppio cieco sono stati osservati aumenti del peso corporeo $\geq 15\%$ rispetto al basale nel 3,8% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS), in confronto al 2,7% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (o placebo più TIS).

Esami di laboratorio anomali

Neutrofili

Nel periodo di trattamento in doppio cieco è stata osservata una riduzione dei neutrofili nel 31,7% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS), rispetto al 21,6% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (o placebo più TIS). Nella maggior parte dei casi tali riduzioni dei neutrofili sono state transitorie o intermittenti.

Il 9,6% dei pazienti trattati con satralizumab aveva un livello di neutrofili inferiore a $1 \times 10^9/L$, rispetto al 5,4% di quelli trattati con placebo (o placebo più TIS).

Piastrine

Nel periodo di trattamento in doppio cieco sono state osservate riduzioni della conta delle piastrine (inferiori a $150 \times 10^9/l$) nel 24,0% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS), rispetto al 9,5% dei pazienti che hanno ricevuto placebo o placebo più TIS. Le riduzioni della conta delle piastrine non sono state associate a eventi emorragici.

Nella maggior parte dei casi la riduzione delle piastrine è stata transitoria e non è mai scesa sotto il valore di $75 \times 10^9/l$.

Enzimi epatici

Nel periodo di trattamento in doppio cieco sono stati osservati aumenti dei valori di ALT o AST, rispettivamente, nel 27,9% e nel 18,3% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS), rispetto al 12,2% e al 13,5% dei pazienti che hanno ricevuto placebo o placebo più TIS. Nella maggior parte dei casi tali aumenti sono stati inferiori a 3 x ULN, sono stati transitori e si sono risolti senza interrompere l'assunzione di satralizumab.

Aumenti dei valori di ALT o AST >3 x ULN hanno riguardato, rispettivamente, il 2,9% e l'1,9% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS). Tali aumenti non sono stati associati a incrementi della bilirubina totale.

Aumenti di ALT superiori a 5 x ULN sono stati osservati 4 settimane dopo l'inizio della terapia in un paziente (1%) trattato con satralizumab in associazione a TIS e si sono normalizzati dopo interruzione di satralizumab; in tale paziente, non è stata reintrodotta la terapia con satralizumab (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Parametri lipidici

Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, nel 10,6% dei pazienti trattati con satralizumab (in monoterapia o in associazione a TIS) si sono evidenziati aumenti del colesterolo totale superiori a 7,75 mmol/L, rispetto all'1,4% dei pazienti trattati con placebo (o placebo più TIS); nel 20,2% dei pazienti trattati con satralizumab si sono evidenziati aumenti dei trigliceridi superiori a 3,42 mmol/L, rispetto al 10,8% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di satralizumab sono state studiate in 9 bambini di età ≥ 12 anni. Si prevede che nei bambini sopra i 12 anni, frequenza, tipo e severità delle reazioni avverse siano gli stessi osservati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere posto sotto stretta osservazione, con trattamento sintomatico, istituendo, al bisogno, adeguate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori delle interleuchine; codice ATC: L04AC19

Meccanismo d'azione

Satralizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato ricombinante della immunoglobulina G2 (IgG2) che si lega al recettore umano solubile e di membrana della IL-6 (IL-6R), impedendo, a valle, il segnale dell'IL-6 attraverso questi recettori.

I livelli di IL-6 risultano aumentati nel liquido cerebrospinale e nel siero di pazienti con NMO e NMOSD durante i periodi di attività della malattia. Le funzioni dell'IL-6 sono implicate nella patogenesi della NMO e della NMOSD, comprese l'attivazione delle cellule B, la differenziazione delle cellule B in plasmablasti e la produzione di autoanticorpi patologici (per es., indirizzati contro AQP4, una proteina del canale dell'acqua espressa principalmente dagli astrociti nel sistema nervoso centrale), l'attivazione e la differenziazione delle cellule Th17, l'inibizione delle cellule T regolatorie, e le alterazioni della permeabilità della barriera ematoencefalica.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici condotti con satralizumab in pazienti con NMO e NMOSD, sono state osservate riduzioni dei livelli di proteina C reattiva (PCR), fibrinogeno e complemento (C3, C4 e CH50).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di satralizumab sono state valutate in due studi clinici registrativi di fase III, condotti in pazienti con NMOSD (con diagnosi di NMO con sieropositività o sieronegatività per AQP4-IgG [criteri di Wingerchuk, 2006], o di NMOSD con sieropositività per AQP4-IgG [criteri di Wingerchuk, 2007]).

Lo studio BN40898 ha incluso pazienti con NMOSD, adulti e adolescenti, di età compresa tra 12 e 74 anni, in terapia stabile con TIS e con almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti lo screening (con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti lo screening) e un punteggio della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) compreso tra 0 e 6,5. Lo studio BN40900 ha invece incluso pazienti adulti di età compresa tra 18 e 74 anni senza precedenti di TIS e con almeno 1 recidiva o un primo attacco nei 12 mesi precedenti lo screening e un punteggio della scala EDSS compreso tra 0 e 6,5.

Entrambi gli studi hanno incluso il 30% circa di pazienti con NMO e sieronegativi per AQP4-IgG.

In entrambi gli studi l'efficacia è stata valutata sulla base del tempo per la prima recidiva, confermata da un Comitato indipendente di valutazione degli endpoint clinici (*Clinical Endpoint Committee*, CEC), con la recidiva definita come peggioramento pre-specificato dei punteggi della scala EDSS e

FSS (*Functional System Score*), valutati entro 7 giorni dalla segnalazione dei sintomi da parte del paziente (recidiva confermata).

Studio BN40898 (noto anche come SA-307JG o SakuraSky)

Lo studio BN40898 era uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto di satralizumab in associazione a TIS stabile (CO fino a 15 mg/die [equivalente a prednisolone], AZA fino a 3 mg/kg/die o MMF fino a 3000 mg/die; gli adolescenti hanno ricevuto una combinazione di AZA e CO oppure di MMF e CO). Il periodo dello studio in doppio cieco ha incluso 83 pazienti (76 adulti e 7 adolescenti) sieropositivi e sieronegativi per AQP4-IgG. I pazienti hanno ricevuto le prime 3 dosi singole di satralizumab 120 mg, o il placebo, con iniezione s.c. nella regione addominale o femorale, ogni 2 settimane per le prime 4 settimane e, successivamente, una volta ogni 4 settimane.

Nella Tabella 4 sono stati riassunti disegno e caratteristiche basali della popolazione in studio.

Tabella 4 Disegno dello studio BN40898 e caratteristiche basali dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG

Nome dello studio	Studio BN40898 (sieropositivi per AQP4-IgG: N = 55; ITT*: N = 83)	
Disegno dello studio		
Popolazione in studio	Pazienti adolescenti e adulti con NMO o NMOSD, in trattamento stabile con TIS. Età 12-74 anni, ≥ 2 recidive nei 2 anni precedenti lo screening (con almeno una recidiva nei 12 mesi precedenti lo screening), valore della scala EDSS compreso tra 0 e 6,5	
Durata dello studio per la valutazione dell'efficacia	Studio concluso una volta raggiunto il numero pre-specificato di eventi (<i>event-driven</i>)** (26 recidive confermate) Mediana del tempo di controllo (<i>follow-up</i>): satralizumab 139,4 settimane, placebo 40,2 settimane (ITT: rispettivamente, 115,1 e 42,5 settimane)	
Gruppi di trattamento, con randomizzazione 1:1	Gruppo A: satralizumab 120 mg s.c. Gruppo B: placebo	
Caratteristiche basali dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG	satralizumab + TIS (n = 27)	Placebo + TIS (n = 28)
Diagnosi, n (%):		
NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Età media in anni (DS) (Min-Max)	44,4 (15,7) (13 – 73)	43,4 (12,9) (14 – 65)
Anziani (≥ 65 anni), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Adolescenti (tra ≥ 12 e < 18 anni), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Distribuzione per genere, n (%) maschi/n (%) femmine	0/27 (100)	0/28 (100)
Terapia immunosoppressiva (TIS), n (%):		
Corticosteroidi orali (CO)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatioprina (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Micofenolato mofetile (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + CO***	0	0
MMF + CO***	1 (3,7)	1 (3,6)

*Intenzione iniziale al trattamento (*Intention-To-Treat*)

**Pazienti sottoposti a terapia di salvataggio senza conferma di recidiva hanno potuto accedere al periodo OLE dello studio e sono stati esclusi (*censored*) dall'analisi di efficacia primaria.

***Combinazione consentita per i pazienti adolescenti

Studio BN40900 (noto anche come SA-309JG o SakuraStar)

Lo studio BN40900 era uno studio clinico randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto di satralizumab in monoterapia, rispetto al placebo. Lo studio ha incluso 95 pazienti adulti sieropositivi e sieronegativi per AQP4-IgG. I pazienti hanno ricevuto le prime 3 dosi singole di satralizumab 120 mg, o il placebo corrispondente, mediante iniezione s.c.,

nella regione addominale o femorale, ogni 2 settimane per le prime 4 settimane e, successivamente, una volta ogni 4 settimane.

Nella Tabella 5 sono stati riassunti disegno e caratteristiche basali della popolazione in studio.

Tabella 5 Disegno dello studio BN40900 e caratteristiche basali dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG

Nome dello studio	Studio BN40900 (sieropositivi per AQP4-IgG: N = 64; ITT*: N = 95)	
Disegno dello studio		
Popolazione in studio	Pazienti adulti con NMO o NMOSD Età 18-74 anni, ≥ 1 recidiva o il primo attacco nei 12 mesi precedenti lo screening, valore della EDSS compreso tra 0 e 6,5. I pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento per la prevenzione delle recidive di NMOSD oppure venivano trattati per la prima volta (<i>naïve</i>).	
Durata dello studio per la valutazione dell'efficacia	Studio concluso una volta raggiunto il numero pre-specificato di eventi (<i>event-driven</i>) (44 recidive confermate o 1,5 anni dalla data della randomizzazione dell'ultimo paziente arruolato, qualunque sia l'evento che si verifica prima) Mediana al tempo di controllo mediano (<i>follow-up</i>): satralizumab 96,7 settimane, placebo 60,1 settimane (ITT: rispettivamente, 95,4 e 60,5 settimane)	
Gruppi di trattamento, con randomizzazione 2:1	Monoterapia: Gruppo A: satralizumab 120 mg s.c. Gruppo B: placebo	
Caratteristiche basali dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG	Satralizumab (n = 41)	Placebo (n = 23)
Diagnosi, n (%):		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
NMOSD	15 (36,6)	8 (34,8)
Età media in anni (DS) (Min-Max)	46,0 (12,0) (22 – 70)	40,1 (11,5) (20 – 56)
Anziani (≥ 65 anni), n (%)	1 (2,4)	0
Distribuzione per genere, n (%) maschi/n (%) femmine	10 (24,4)/31 (75,6)	1 (4,3)/22 (95,7)

* Intenzione iniziale al trattamento (*Intention-To-Treat (ITT)*)

Efficacia primaria

Nei pazienti dello studio BN40898, sieropositivi per AQP4-IgG, il rischio relativo di manifestare una recidiva confermata è risultato ridotto del 79% (*Hazard ratio*, HR [IC 95%]: 0,21 [0,06-0,75]) e nello studio BN40900 del 74% (HR [95% CI]: 0,26 [0,11-0,63]) (vedere Figure 1 e 2). Aggregando i dati degli studi BN40898 e BN40900, nei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG il trattamento con satralizumab, associato o meno con TIS, ha determinato una riduzione complessiva del rischio del 75% (HR [IC 95%]: 0,25 (0,12-0,50)). Dopo 48 settimane, l'85,7% dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG, trattati con satralizumab, è rimasto libero da recidive quando satralizumab è stato

utilizzato in associazione a TIS o in monoterapia, rispetto al 58,7% del gruppo placebo. Dopo 96 settimane, l'81,4% dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG, trattati con satralizumab, è rimasto libero da recidive quando satralizumab è stato utilizzato in associazione a TIS o in monoterapia, rispetto al 47,2% del gruppo placebo. Nei pazienti sieronegativi per AQP4-IgG, l'efficacia non è stata significativa.

Figura 1 Studio BN40898 – intervallo di tempo per la prima recidiva accertata durante il periodo in doppio cieco, in pazienti sieropositivi per AQP4-IgG

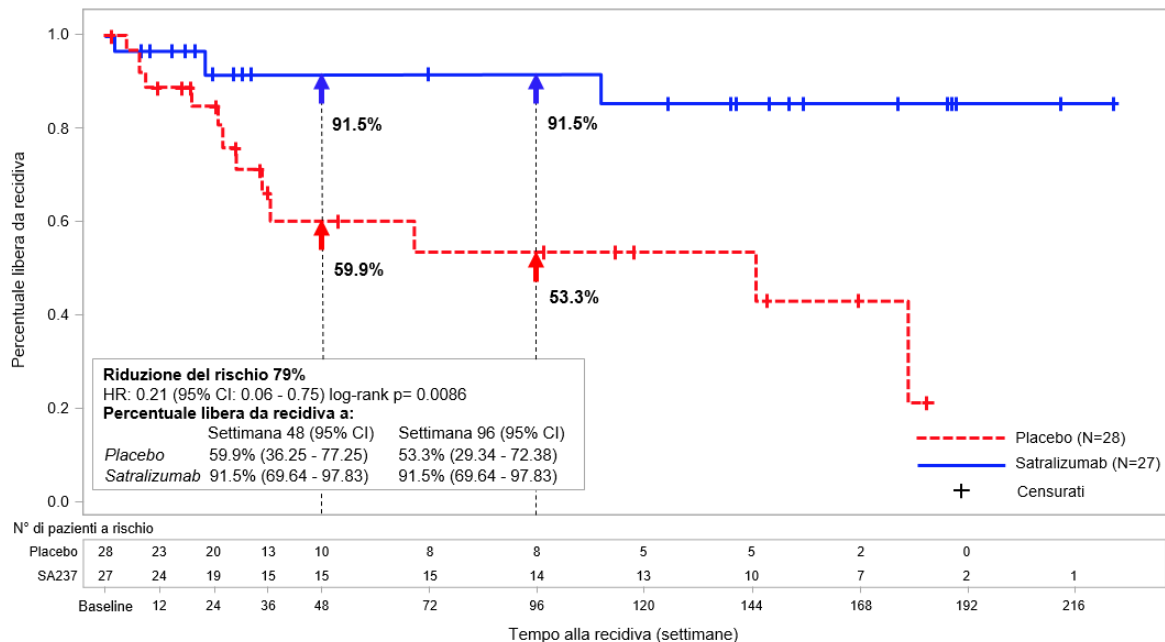
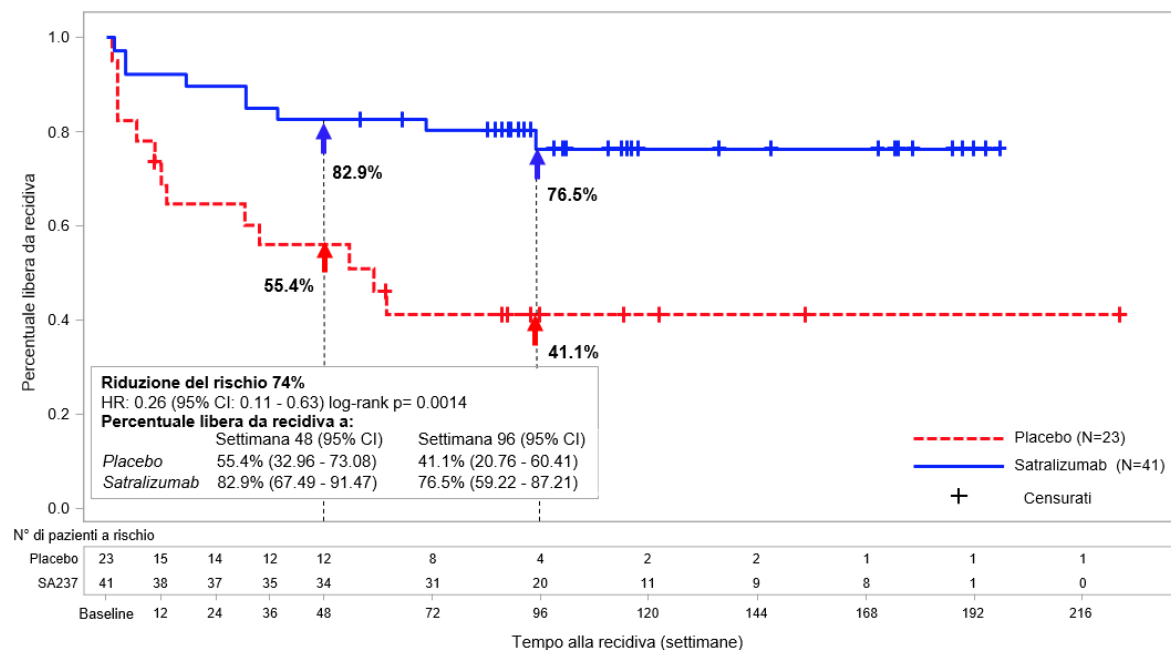


Figura 2 Studio BN40900 – intervallo di tempo per la prima recidiva accertata durante il periodo in doppio cieco, in pazienti sieropositivi per AQP4-IgG



Il trattamento con satralizumab in pazienti sieropositivi per AQP4-IgG ha ridotto il tasso annualizzato di recidive confermate (*Annualized Rate Of Adjudicated Relapses*, ARR) dell'88% nello studio

BN40898 (rapporto dei tassi [RR] = 0,122, IC 95%: 0,027-0,546; p = 0,0039) e del 90% nello studio BN40900 (RR = 0,096, IC 95%: 0,020-0,473; p = 0,0086), rispetto al trattamento con placebo.

Rispetto ai pazienti trattati con placebo, la necessità di una terapia di emergenza (per es., corticosteroidi, immunoglobulina endovenosa, e/o aferesi [inclusa plasmferesi o scambio di plasma]), è risultata ridotta, nello studio BN40898 del 61% tra i pazienti sieropositivi per AQP4-IgG trattati con satralizumab (*odds ratio* [OR] = 0,3930, IC 95%: 0,1343-1,1502; p = 0,0883) e del 74% nello studio BN40900 (OR = 0,2617, IC 95%: 0,0862-0,7943; p = 0,0180).

Nello studio BN40900, in pazienti sieropositivi per AQP4-IgG, il trattamento con satralizumab, rispetto al trattamento con placebo, ha ridotto dell'85% il rischio di manifestare una recidiva severa, definita come aumento di ≥ 2 punti del punteggio della scala EDSS, rispetto alla precedente valutazione della scala EDSS (intervallo di tempo per la prima recidiva severa accertata durante il periodo in doppio cieco; HR = 0,15, IC 95%: 0,02-1,25; p = 0,0441) nello studio BN40898 e del 79% (HR = 0,21, IC 95%: 0,05-0,91; p = 0,0231) (Tabella 7).

Principali endpoint secondari

Negli studi BN40898 e BN40900, la variazione del dolore o dell'affaticamento, rispetto al valore basale, alla 24[°] Settimana, non è stato soddisfatto.

Estensione in aperto

Dalle analisi di dati più a lungo termine che hanno incluso il periodo OLE (basati sulla recidiva trattata con terapia di salvataggio), è emerso che il 58% e il 73% dei pazienti sieropositivi per AQP4-IgG trattati con satralizumab si è mantenuto libero da recidiva dopo 120 settimane di trattamento, durante le quali satralizumab è stato somministrato, rispettivamente, come terapia di associazione o in monoterapia.

Immunogenicità

Nello studio di fase III BN40898 (in associazione a TIS) e nello studio di fase III BN40900 (in monoterapia), nel periodo in doppio cieco, sono stati rilevati anticorpi antifarmaco (*Anti-Drug-Antibody*, ADA), rispettivamente, nel 41% e nel 71% dei pazienti trattati con satralizumab. La capacità degli ADA di neutralizzare il legame di satralizumab non è nota.

L'esposizione è stata inferiore nei pazienti ADA-positivi, ma gli ADA non hanno avuto un impatto sulla sicurezza, né un chiaro impatto sull'efficacia o sui marcatori farmacodinamici che potessero suggerire un coinvolgimento del bersaglio.

Nei pazienti degli studi di fase III, malgrado i diversi tassi di ADA degli studi in questione, il trattamento con satralizumab ha determinato una riduzione simile circa il rischio di manifestare una recidiva confermata.

Popolazione pediatrica

Nello studio BN40898 sono stati arruolati 7 adolescenti durante il periodo in doppio cieco. L'età media era di 15,4 anni e il peso corporeo mediano era di 79,6 kg. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (n = 6). Quattro pazienti erano caucasici, 2 neri/afroamericani e 1 era asiatico. Tre (42,9%) pazienti adolescenti erano sieropositivi per AQP4-IgG allo screening (2 nel gruppo placebo e 1 nel gruppo satralizumab). Durante il periodo in doppio cieco, 1 adolescente su 3 del gruppo placebo e 1 adolescente su 4 del gruppo satralizumab ha manifestato una recidiva accertata. A causa della limitata dimensione campionaria, in questo sottogruppo non è stato possibile calcolare l'*hazard ratio* relativo all'*endpoint primario* dell'intervallo di tempo per la prima recidiva accertata. Due altri pazienti adolescenti sono stati arruolati nel periodo di estensione in aperto dello studio.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Enspryng in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della NMOSD (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di satralizumab è stata caratterizzata in volontari sani, sia giapponesi che caucasici, e in pazienti con NMO e con NMOSD. La farmacocinetica in pazienti con NMO e con NMOSD che hanno utilizzato la dose raccomandata, è stata caratterizzata utilizzando metodi di PK di popolazione basati su una banca dati di 154 pazienti.

In pazienti con NMO o NMOSD, il rapporto concentrazione-tempo di satralizumab, è stato accuratamente delineato utilizzando un modello di PK di popolazione a due compartimenti, con eliminazione lineare parallela e mediata dal bersaglio (Michaelis-Menten) e assorbimento s.c. di primo ordine. La *clearance* e i parametri volumetrici di satralizumab avevano una dimensione allometrica sulla base del peso corporeo (attraverso una funzione di potenza con coefficiente di potenza fisso di 0,75 e 1, rispettivamente, per la *clearance* e per i parametri volumetrici). Il peso corporeo si è rivelato essere una covariata significativa; *clearance* e V_c , nei pazienti di peso corporeo pari a 123 kg (97,5° percentile della distribuzione del peso), hanno mostrato un aumento, rispettivamente, del 71,3% e del 105%, rispetto a un paziente di 60 kg.

I parametri farmacocinetici allo stato stazionario (*steady state*), C_{min} , C_{max} e AUC, sono stati raggiunti dopo il periodo di carico (8 settimane) e sono stati i seguenti (media (\pm DS): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/mL, C_{max} : 31,5 (14,9) mcg/mL e AUC: 737 (386) mcg.mL/die.

Assorbimento

La costante del tasso di assorbimento di satralizumab è stata di 0,0104/ora, equivalente a un'emivita di assorbimento di circa 3 giorni (66 ore), alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità è stata elevata (85,4%).

Distribuzione

Satralizumab subisce una distribuzione bifasica. Il volume di distribuzione centrale è stato di 3,46 L, il volume di distribuzione periferico è stato di 2,07 L. La *clearance* intercompartimentale è stata di 14 mL/ora.

Biotrasformazione

Il metabolismo di satralizumab non è stato studiato direttamente, poiché gli anticorpi monoclonali vengono eliminati principalmente mediante catabolismo.

Eliminazione

La *clearance* totale di satralizumab è concentrazione-dipendente. Si stima che la *clearance* lineare (che rappresenta la metà circa della *clearance* totale allo stato stazionario (*steady state*), in pazienti con NMO e NMOSD, utilizzando la dose raccomandata), sia di 2,50 mL/ora. Sulla base dei dati aggregati degli studi di fase III, il relativo $t_{1/2}$ terminale è di circa 30 giorni (intervallo 22-37 giorni)

Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica di popolazione condotte in pazienti adulti con NMO o NMOSD hanno mostrato che età, genere ed etnia non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di satralizumab. Sebbene il peso corporeo abbia dimostrato di influenzare la farmacocinetica di satralizumab, non sono raccomandate modifiche della dose per nessuno di questi parametri demografici.

Popolazione pediatrica

I dati ottenuti in 8 pazienti adolescenti [13-17 anni], che hanno ricevuto il regime posologico degli adulti, mostrano che i parametri di PK di popolazione relativi a satralizumab non si differenziano in modo significativo da quelli rilevati nella popolazione adulta. Non è pertanto necessario alcuna modifica della dose.

Anziani

In pazienti di età ≥ 65 anni, non sono stati condotti studi dedicati per valutare la PK di satralizumab, comunque gli studi clinici BN40898 e BN40900 hanno incluso pazienti con NMO o NMOSD di età compresa tra 65 e 74 anni.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzionalità renale compromessa, sulla PK di satralizumab. Gli studi di fase III hanno però incluso pazienti con una lieve compromissione renale (*clearance* della creatinina ≥ 50 mL/min e < 80 mL/min). Sulla base della PK di popolazione, la compromissione renale non ha alcuna influenza sulla PK di satralizumab, e questo dato è in linea con i noti meccanismi di *clearance* di satralizumab. Non è pertanto necessario alcuna modifica della dose.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto della compromissione epatica sulla PK di satralizumab (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità nei roditori per stabilire il potenziale carcinogeno di satralizumab. In uno studio di tossicità cronica su scimmie *cynomolgus*, della durata di 6 mesi, non sono state osservate lesioni proliferative.

Genotossicità

Non sono stati condotti studi per stabilire il potenziale mutageno di satralizumab. Non si prevede che gli anticorpi provochino effetti sul DNA.

Tossicità riproduttiva

In scimmie gravide e nella loro progenie, l'esposizione al trattamento con satralizumab, nella fase prenatale e postnatale, non ha evidenziato effetti avversi su animali gravidi, sviluppo fetale, esiti della gestazione o sulla sopravvivenza e lo sviluppo dei cuccioli neonati, inclusa la capacità di apprendimento.

Nel latte materno le concentrazioni di satralizumab sono risultate molto basse ($< 0,9\%$ dei corrispondenti livelli plasmatici materni).

Fertilità

Nelle scimmie, il trattamento cronico con satralizumab non ha fatto emergere effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili.

Sindrome da rilascio di citochine

Sulla base degli studi condotti *in vitro* su sangue umano, il rischio di rilascio di citochine proinfiammatorie, associato a satralizumab, è da ritenersi basso in termini di incidenza e di aumento delle citochine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Acido aspartico
Arginina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare. Non utilizzare la siringa se è stata congelata.
Tenere sempre la siringa asciutta.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Se chiuso e mantenuto nell'imballaggio esterno, satralizumab può essere lasciato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 8 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, il prodotto non deve essere riposto in frigorifero e deve essere utilizzato o gettato via.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di soluzione in una siringa preriempita (polimero) con ago fisso in acciaio inossidabile, dotata di copriago rigido in gomma clorobutilica-polipropilene e sigillata con uno stantuffo in gomma clorobutilica. La siringa preriempita è etichettata e munita di un dispositivo automatico di protezione dell'ago, dell'asta dello stantuffo e da una estesa impugnatura.

Confezione da 1 siringa preriempita e confezione multipla da 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo aver tolto dal frigorifero la scatola sigillata, aprirla ed estrarre con cura la siringa preriempita tenendola per il corpo. È importante lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente attendendo 30 minuti prima di iniziare il processo di somministrazione.

Il medicinale non deve essere usato se il liquido ha un aspetto torbido, con colorazione alterata, se contiene particelle visibili o se una qualche parte della siringa preriempita appare danneggiata.

L'iniezione deve essere effettuata subito dopo aver rimosso il cappuccio protettivo ed entro 5 minuti, al fine di evitare che il medicinale si secchi e l'ago si otturi. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio protettivo, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Enspryng in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato della scheda di allerta per il paziente, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto relativo alla scheda.

La scheda di allerta per il paziente ha lo scopo di rafforzare la comunicazione sul rischio di infezioni/infezioni gravi, per assicurare che i pazienti cerchino immediatamente assistenza medica in caso di segni e sintomi di infezioni in modo da facilitare la diagnosi tempestiva delle infezioni e che gli operatori sanitari siano a conoscenza della necessità di misure tempestive e appropriate.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Enspryng è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti /loro assistenti, che dovrebbero prescrivere, dispensare, somministrare o utilizzare Enspryng, abbiano accesso a / ricevano la scheda di allerta per il paziente.

La scheda di allerta per il paziente contiene:

- informazioni che il trattamento con Enspryng può aumentare il rischio di infezioni
- un'avvertenza relativa alla necessità di richiedere immediate cure mediche, in caso di segni o sintomi di infezioni
- un'avvertenza per gli operatori sanitari che, in qualsiasi momento, trattano il paziente, anche in condizioni di emergenza, che il paziente sta utilizzando Enspryng
- informazioni di contatto del medico prescrittore di Enspryng

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO/CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enspryng 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
satralizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di satralizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, acido aspartico, arginina, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita
120 mg/1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

Esclusivamente monouso

Prima dell'uso, tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 30 minuti

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

Se chiuso e tenuto nell'imballaggio esterno, Enspryng può essere lasciato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 30 °C, per un singolo periodo massimo di 8 giorni

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1559/001 1 siringa preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

enspryng 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (INCLUSO BLUE BOX) – CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enspryng 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
satralizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di satralizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, acido aspartico, arginina, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita)

120 mg/1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

Esclusivamente monouso

Prima dell'uso, tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 30 minuti

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

Se chiuso e tenuto nell'imballaggio esterno, Enspryng può essere lasciato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 30 °C, per un singolo periodo massimo di 8 giorni

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1559/002 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

enspryng 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO INTERNO (SENZA BLUE BOX) – CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enspryng 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
satralizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di satralizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, acido aspartico, arginina, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita. I componenti di una confezione multipla non possono essere venduti separatamente.

120 mg/1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

Esclusivamente monouso

Prima dell'uso, tenere la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 30 minuti

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

Se chiuso e tenuto nell'imballaggio esterno, Enspryng può essere lasciato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 30 °C, per un singolo periodo massimo di 8 giorni

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1559/002 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

enspryng 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Enspryng 120 mg preparazione iniettabile
satralizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Enspryng 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

satralizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, il medico le fornirà anche una scheda di allerta per il paziente, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Enspryng. Tenga sempre con lei la scheda di allerta per il paziente.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Enspryng e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enspryng
3. Come usare Enspryng
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enspryng
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Enspryng e a cosa serve

Cos'è Enspryng

Enspryng contiene il principio attivo satralizumab. È un tipo di proteina chiamato anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono progettati per riconoscere e attaccarsi a una sostanza specifica presente nell'organismo.

A cosa serve Enspryng

Enspryng è un medicinale usato per trattare i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*, NMOSD), in adulti e giovani a partire dai 12 anni di età.

Cos'è la NMOSD?

La NMOSD è una malattia del sistema nervoso centrale che colpisce principalmente i nervi ottici e il midollo spinale. È causata da un malfunzionamento del sistema immunitario (le difese dell'organismo), che attacca i nervi del soggetto colpito.

- Il danno ai nervi ottici provoca un rigonfiamento, che a sua volta causa dolore e perdita della vista.
- Il danno al midollo spinale provoca debolezza o perdita del movimento delle gambe o delle braccia, perdita della sensibilità e problemi alla vescica e alla funzione intestinale.

Quando si verifica un “attacco” di NMOSD, questo dà origine ad un gonfiore nel sistema nervoso. Lo stesso accade quando la malattia si ripresenta (recidiva). Questo gonfiore provoca la comparsa di nuovi sintomi o la ricomparsa di sintomi precedenti.

Come agisce Enspryng

Enspryng blocca l'azione di una proteina chiamata “interleuchina-6” (IL-6), che è coinvolta nei processi che causano danno e gonfiore nel sistema nervoso. Enspryng riduce il rischio di recidiva o di un attacco di NMOSD, bloccandone gli effetti,.

2. Cosa deve sapere prima di usare Enspryng

Non usi Enspryng

- se è allergico a satralizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se la situazione specificata sopra la riguarda o se ha dubbi, non usi Enspryng e parli con il medico, il farmacista o l'infermiere.

Avvertenze e precauzioni

Se manifesta una reazione allergica, si rivolga immediatamente al medico (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Prima di usare Enspryng, se presenta una delle condizioni elencate di seguito (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere .

Infezioni

Non può usare Enspryng mentre ha in corso un'infezione. **Informi subito il medico o l'infermiere se pensa di avere segni di infezione** prima, durante o dopo il trattamento con Enspryng, come ad esempio:

- febbre o brividi
- tosse che non passa
- mal di gola
- herpes alle labbra o herpes genitale (*herpes simplex*)
- fuoco di Sant'Antonio (*herpes zoster*)
- arrossamento, gonfiore, dolorabilità o dolore della pelle
- sensazione di star male, vomito, diarrea o mal di pancia.

Troverà queste informazioni anche nella scheda di allerta per il paziente che le è stata fornita dal medico. È importante che tenga sempre con sé questa scheda di allerta e la mostri a qualsiasi medico, infermiere o a chi la assiste.

Prima di darle Enspryng o consentirle di proseguire le iniezioni di Enspryng, il medico attenderà che l'infezione sia sotto controllo.

Vaccinazioni

Informi il medico se recentemente ha ricevuto un qualsiasi vaccino o potrebbe ricevere un vaccino nell'immediato futuro.

- Il medico verificherà se lei ha bisogno di ricevere vaccini prima di iniziare il trattamento con Enspryng.
- Non si sottoponga a vaccinazioni con vaccini vivi o vivi-attenuati (per esempio, il vaccino contro la tubercolosi BCG o i vaccini contro la febbre gialla), mentre sta ricevendo il trattamento con Enspryng.

Enzimi del fegato (epatici)

Enspryng può avere effetti sul fegato e aumentare la quantità di alcuni enzimi epatici nel sangue. Il medico, prima di somministrarle Enspryng e durante il trattamento, la sottoporrà a un esame del sangue per vedere come sta funzionando il suo fegato. **Informi subito il medico o l'infermiere** se osserva uno qualsiasi di questi segnali di danno al fegato durante o dopo il trattamento con Enspryng:

- ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero)
- urine scure
- sensazione di star male
- dolore addominale.

Conta dei globuli bianchi

Il medico, prima di somministrarle Enspryng e durante il trattamento, la sottoporrà ad esami del sangue per verificare la conta dei globuli bianchi.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ai 12 anni poiché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali ed Enspryng

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo medicinali quali, warfarin, carbamazepina, fenitoina e teofillina, in quanto potrebbe essere necessario modificare le dosi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale

Il medico potrebbe consigliarle di interrompere l'allattamento al seno se deve ricevere Enspryng. Non è noto se Enspryng passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Enspryng influisca sulla sua capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o utilizzare qualsiasi strumento o macchinario.

3. Come usare Enspryng

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Enspryng usare

Ogni iniezione contiene 120 mg di satralizumab. La prima iniezione le sarà somministrata sotto la supervisione del medico o dell'infermiere.

- Le prime tre iniezioni saranno somministrate una volta ogni 2 settimane e sono chiamate “dosi di carico”.
- Successivamente, l'iniezione dovrà essere somministrata ogni 4 settimane. Questa è la cosiddetta “dose di mantenimento”. Continui con le iniezioni una volta ogni 4 settimane, per tutto il periodo che le indicherà il medico.

Come usare Enspryng

- Enspryng viene somministrato con una iniezione sotto la pelle (“via sottocutanea”).
- Inietti ogni volta l'intero contenuto della siringa.

All'inizio, potrebbe essere il medico o l'infermiere a iniettarle Enspryng. Il medico potrebbe però stabilire che lei stesso, o una persona adulta che la assiste, potrà praticare l'iniezione di Enspryng.

- Lei o chi la assiste riceverete istruzioni dettagliate su come iniettare Enspryng.
- Informi il medico o l'infermiere se lei o chi la assiste avete domande su come praticare le iniezioni.

Legga attentamente e segua le istruzioni per l'iniezione di Enspryng riportate nelle “Istruzioni per l'uso” alla fine di questo foglio.

Se usa più Enspryng di quanto deve

Dal momento che Enspryng è contenuto in una siringa preriempita, è improbabile che ne riceva una quantità eccessiva. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se inietta accidentalmente più dosi di quante deve, chiami il medico. Porti sempre con sé la confezione quando si reca dal medico.

Se dimentica di usare Enspryng

Affinché il trattamento sia pienamente efficace, è molto importante continuare a praticare le iniezioni.

Se sono il medico o l'infermiere a praticare le iniezioni e lei salta un appuntamento, ne fissi subito un altro.

Se esegue le iniezioni di Enspryng da solo e salta un'iniezione, la esegua il prima possibile. Non attenda fino alla successiva dose programmata. Dopo aver praticato l'iniezione della dose saltata, l'iniezione successiva dovrà essere somministrata nel modo seguente:

- per le dosi di carico – dopo 2 settimane
- per le dosi di mantenimento – dopo 4 settimane.

Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Enspryng

Non interrompa bruscamente il trattamento con Enspryng senza prima consultare il medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se manifesta un qualsiasi segnale di reazione allergica durante o dopo l'iniezione, informi subito il medico o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Tali segni includono:

- senso di oppressione al torace o respiro sibilante
- fiato corto
- febbre o brividi
- forti capogiri o leggera confusione mentale
- gonfiore di labbra, lingua, viso
- sensazione di prurito, orticaria o eruzione cutanea.

Non assuma la dose successiva finché non avrà parlato con il medico e questi non le avrà detto di prenderla.

Reazioni correlate all'iniezione (molto comuni: possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

Nella maggior parte dei casi queste reazioni sono di lieve intensità, ma alcune possono essere gravi. Informi subito il medico o l'infermiere se presenta uno qualsiasi di questi segnali durante o dopo l'iniezione, in particolare nelle prime 24 ore dopo l'iniezione:

- arrossamento, sensazione di prurito, dolore o gonfiore dove è stata praticata l'iniezione
- eruzione cutanea, arrossamento o sensazione di prurito alla pelle o orticaria
- sensazione di vampate di calore
- mal di testa
- irritazione, gonfiore o dolore alla gola
- fiato corto
- pressione del sangue bassa (capogiri e leggera confusione mentale)
- febbre o brividi
- sensazione di stanchezza
- sensazione di star male o diarrea
- battito cardiaco accelerato, "flutter" o sensazione di cuore che batte forte (palpitazioni).

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei segnali elencati sopra.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- mal di testa
- dolore alle articolazioni
- alti livelli di lipidi (grassi) nel sangue
- basso livello di globuli bianchi nelle analisi

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- sensazione di rigidità
- emicrania
- battito cardiaco rallentato (bradicardia)

- pressione del sangue aumentata
- difficoltà a dormire
- gonfiore alla parte bassa di gambe, piedi o mani
- eruzione cutanea o sensazione di prurito
- allergie o febbre da fieno
- infiammazione dello stomaco (gastrite), compresi dolore di stomaco e nausea
- peso aumentato
- esami del sangue che mostrano:
 - livelli di fibrinogeno diminuiti (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue)
 - enzimi del fegato (epatici) aumentati (transaminasi, possibile segnale di problemi al fegato)
 - livello di bilirubina aumentato (possibile segnale di problemi al fegato)
 - livello di piastrine diminuito (che può facilmente comportare una tendenza al sanguinamento o alla formazione di lividi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enspryng

- Conservare questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa preriempita e sulla confezione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Non utilizzare la siringa se è stata congelata. Tenere sempre la siringa asciutta.
- Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
- Se chiuso e mantenuto nell'imballaggio esterno, Enspryng può essere lasciato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 30 °C per un singolo periodo massimo di 8 giorni. Non rimettere Enspryng nel frigorifero.
- Non usi e getti la siringa preriempita se viene lasciata fuori dal frigorifero per più di 8 giorni.

Non usi il medicinale se non è limpido, se il colore è cambiato o se contiene delle particelle. Enspryng è un liquido da incolore a giallino.

Il medicinale deve essere iniettato subito dopo aver rimosso il cappuccio protettivo, ed entro 5 minuti, per evitare che il medicinale si secchi e che l'ago si otturi. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio protettivo, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa preriempita.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enspryng

- Il principio attivo è satralizumab. Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di satralizumab in 1 mL.

- Gli altri componenti sono istidina, acido aspartico, arginina, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Enspryng e contenuto della confezione

- È un liquido da incolore a giallino.
- Enspryng è una soluzione iniettabile.
- Ogni confezione di Enspryng contiene 1 siringa preriempita. Ogni confezione multipla di Enspryng contiene 3 siringhe preriempite (3 confezioni da 1 siringa preriempita). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

(Vedere Irlanda)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Sono riportati link anche ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni per l'uso

Legga queste istruzioni per l'uso:

- **prima di iniziare a usare la siringa preriempita**
- **a ogni rinnovo della prescrizione, in quanto potrebbero contenere nuove informazioni.**
- Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il medico o l'infermiere sulla sua malattia o sul suo trattamento.
- Il medico o l'infermiere deciderà se lei o chi la assiste potrà eseguire le iniezioni di Enspryng a casa. Inoltre, mostrerà a lei o a chi la assiste il modo corretto e sicuro per usare la siringa prima che lei la utilizzi per la prima volta.
- Per eventuali domande, si rivolga al medico o all'infermiere.

Informazioni importanti

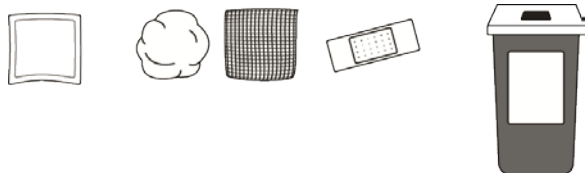
- Ogni siringa è preriempita con il medicinale chiamato Enspryng.
- Ogni scatola di Enspryng contiene soltanto 1 siringa preriempita.
- Ogni siringa preriempita può essere usata soltanto una volta.
- Non condivida le siringhe con altre persone.
- Non tolga il cappuccio protettivo dall'ago fino a quando non è pronto a praticare l'iniezione.
- Non usi la siringa se le è caduta o se è danneggiata.
- Non cerchi mai di smontare la siringa.
- Non lasci la siringa incustodita.
- Non riutilizzi la stessa siringa.

Materiali necessari per eseguire l'iniezione

Ogni scatola di Enspryng contiene:

- 1 siringa preriempita che può essere utilizzata una sola volta.

Avrà bisogno anche dei seguenti materiali non inclusi nella confezione:



- 1 tampone imbevuto di alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza sterili
- 1 cerotto
- 1 contenitore per oggetti appuntiti resistente alla perforazione per smaltire in modo sicuro il cappuccio protettivo dell'ago e la siringa usata. Vedere il punto 21 "Smaltimento di Enspryng" alla fine di queste istruzioni per l'uso.

Siringa preriempita di Enspryng

(vedere la Figura A e la Figura B)

Prima dell'uso

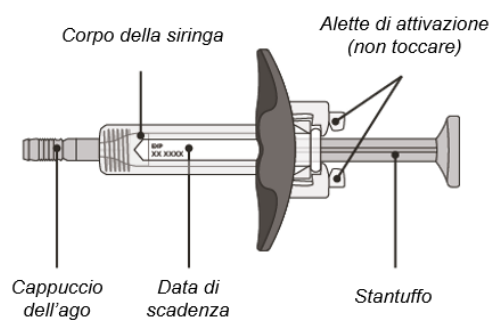


Figura A

Dopo l'uso



Figura B

La siringa è dotata di un dispositivo di protezione automatico dell'ago che copre l'ago al termine dell'iniezione.

Prepararsi a usare Enspryng

1. Tolga dal frigorifero la confezione contenente la siringa e la riponga su una superficie di lavoro piana e pulita (come, ad es., un tavolo).
2. Controlli la data di scadenza riportata sul retro della confezione (**vedere Figura C**). **Non** usi la siringa se la data di scadenza è stata superata.
3. Verifichi che la parte anteriore della confezione sia sigillata (**vedere Figura C**). **Non** usi la siringa se il sigillo è rotto.

Se la data di scadenza è stata superata o il sigillo è rotto, passi al punto 21 “Smaltire Enspryng” e contatti il medico o l’infermiere.

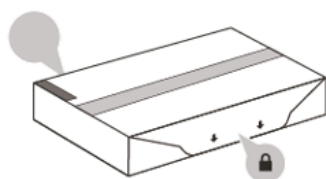
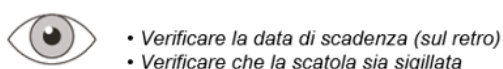


Figura C

4. Apre la confezione sigillata (**vedere Figura D**).

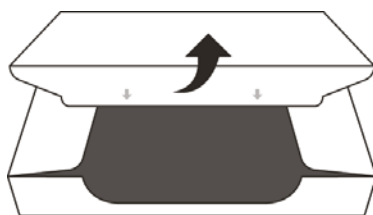


Figura D

5. Prenda con attenzione la siringa dalla confezione tenendola per il corpo (**vedere Figura E**).
- Non capovolga la scatola per far uscire la siringa.
 - Non tocchi le alette di attivazione della siringa. La siringa potrebbe danneggiarsi.
 - Non tenga la siringa per lo stantuffo o per il cappuccio protettivo dell’ago.

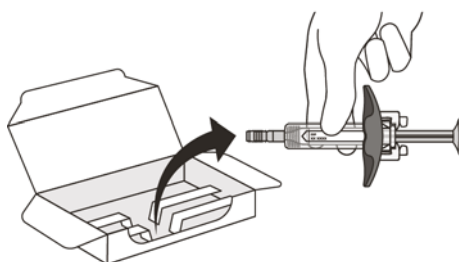


Figura E

Controllare la siringa

(Vedere Figura F)

6. Verifichi la data di scadenza sulla siringa. **Non** utilizzi la siringa se la data di scadenza è stata superata.
 7. Verifichi che la siringa non sia danneggiata. **Non** la usi se presenta crepe o è rotta.
 8. Dalla finestrella di visualizzazione, verifichi che il liquido sia limpido e incolore o giallino. **Non** esegua l'iniezione del medicinale se il liquido è torbido, di colore alterato o se contiene particelle.
- Nella siringa potrebbero esservi alcune bollicine d'aria. È normale e non deve provare a eliminarle.

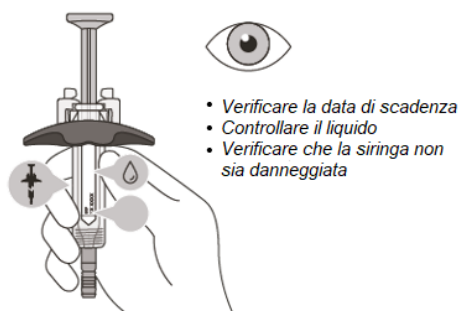


Figura F

Non usi la siringa, se la data di scadenza è stata superata, o la siringa è danneggiata o il liquido è torbido, o ha cambiato colore o ha delle particelle all'interno. Passi al punto 21 "Smaltire Enspryng" e contatti il medico o l'infermiere.

Lasciare che la siringa raggiunga la temperatura ambiente

9. Una volta controllata la siringa, la lasci su una superficie di lavoro piana e pulita (come, ad es., un tavolo) per **30 minuti**. In questo modo raggiungerà la temperatura ambiente (**vedere Figura G**).

È importante lasciare che la siringa raggiunga la temperatura ambiente perché iniettare un medicinale freddo potrebbe risultare fastidioso e rendere più difficile premere lo stantuffo.

- Non provi a velocizzare il processo di riscaldamento scaldando la siringa in nessun modo.
- Non tolga la protezione dell'ago mentre la siringa raggiunge la temperatura ambiente.



Lavaggio delle mani

10. Si lavi le mani con acqua e sapone (**vedere Figura H**).



Figura H

Scegliere la sede di iniezione

11. Scelga la sede di iniezione tra:

- la parte bassa dello stomaco (addome) o
- la parte anteriore e intermedia delle cosce (**vedere Figura I**).

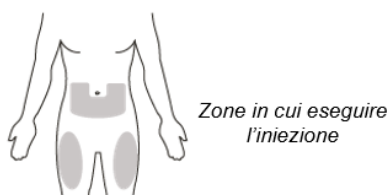


Figura I

- Non pratici l'iniezione nell'area di 5 cm attorno all'ombelico.
- Non pratici l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.

Scelga una sede di iniezione diversa per **ogni nuova iniezione**. Scelga una sede diversa per ogni **nuova iniezione, a una distanza di almeno 2,5 cm dal punto usato la volta precedente**.

Pulire la sede di iniezione

12. Strofina la sede di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e la lasci asciugare.
 - Non ventili o soffi sull'area che ha appena pulito.
 - Non tocchi più la sede di iniezione prima di eseguire l'iniezione.



Figura J

Iniettare Enspryng

13. Tenga il corpo della siringa tra il pollice e l'indice. Con l'altra mano tolga il cappuccio protettivo dell'ago. È possibile che compaia una goccia di liquido all'estremità dell'ago. È normale e non influirà sulla dose somministrata (**vedere Figura K**).
 - **Usi la siringa entro 5 minuti da quando ha tolto il cappuccio protettivo, altrimenti l'ago potrebbe otturarsi.**
 - Non tolga il cappuccio protettivo dall'ago fino a quando non è pronto a praticare l'iniezione.
 - Non rimetta il cappuccio protettivo sull'ago, dopo averlo tolto, perché potrebbe danneggiare l'ago.
 - Dopo aver tolto il cappuccio protettivo, non tocchi l'ago e non lo lasci entrare in contatto con nessuna superficie.

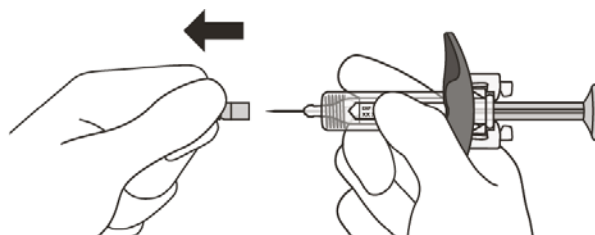


Figura K

14. Getti immediatamente il cappuccio protettivo dell'ago in un contenitore per oggetti appuntiti, resistente alla perforazione. Vedere il punto 21 "Smaltire Enspryng".
15. Tenga il corpo della siringa tra il pollice e l'indice. Con l'altra mano, pizzichi il lembo di pelle che ha pulito (**vedere Figura L**).

16. Esegua un rapido movimento, come fosse una freccia per inserire l'ago con una angolazione compresa tra 45° e 90° (**vedere figura L**).
- Non modifichi l'angolo di iniezione mentre sta praticando l'iniezione.
 - Non inserisca l'ago una seconda volta.

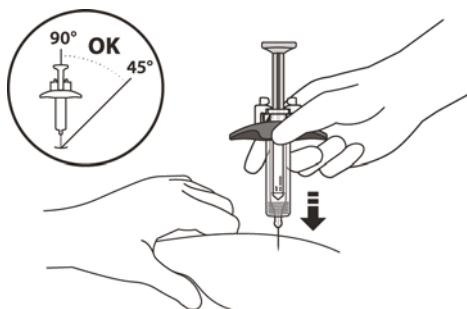


Figura L

17. Una volta inserito l'ago, lasci andare il lembo di pelle pizzicato.
18. Inietti lentamente tutto il medicinale, spingendo delicatamente lo stantuffo fino in fondo e fino a quanto non tocca le alette di attivazione (**vedere Figura M**).

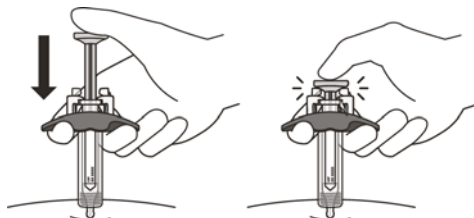


Figura M

19. Rilasci delicatamente lo stantuffo e faccia fuoriuscire l'ago dalla pelle con la stessa angolazione con cui è stato inserito (**vedere Figura N**).

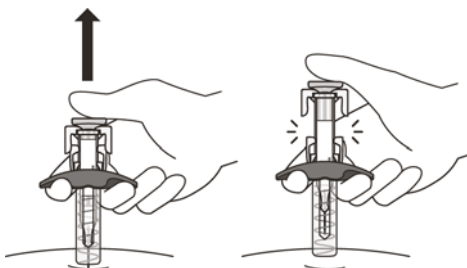


Figura N

- **A questo punto l'ago sarà coperto dal dispositivo di protezione automatico dell'ago.** Se l'ago non è coperto, per evitare lesioni, riponga attentamente la siringa in un contenitore per oggetti appuntiti resistente alla perforazione. Vedere il punto 21 “Smaltire Enspryng”.

Trattamento della sede di iniezione

20. In sede di iniezione potrebbe esserci una piccola fuoriuscita di sangue. Tamponi la sede di iniezione con un batuffolo di cotone o una garza fino all'arresto del sanguinamento, ma **senza** strofinare. Se necessario, può anche coprire la sede di iniezione con un cerotto. Se il medicinale entra in contatto con la pelle, lavi l'area con dell'acqua.

Smaltire Enspryng

21. Non cerchi di rimettere il cappuccio protettivo sulla siringa. Subito dopo l'uso, ponga la siringa usata nel contenitore per oggetti appuntiti (**vedere Figura O**). **Non** getti la siringa nei rifiuti domestici e non la ricicli.



Figura O

- Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista, per ottenere informazioni su dove reperire un contenitore per oggetti appuntiti o quale altro tipo di contenitore resistente alla perforazione può usare per smaltire le siringhe usate e i cappucci protettivi degli aghi.
- Smaltisca il contenitore per oggetti appuntiti usato, attenendosi alle istruzioni ricevute dall'operatore sanitario o dal farmacista.
- Non getti il contenitore per oggetti appuntiti nei rifiuti domestici.
- Non ricicli il contenitore per oggetti appuntiti.