

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enspryng 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg satralizumabu w 1 ml.

Satralizumab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Płyn bezbarwny do lekko żółtawego. Odczyn pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 310 mOsm/kg.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Enspryng jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica*, NMO) lub NMOSD.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Enspryng może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z doustnymi kortykosteroidami (OCs), azatiopryną (AZA) lub mykofenolanem mofetylu (MMF) (patrz punkt 5.1). Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych.

Dawki nasycające

Zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie (*s.c.*) co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4.).

Dawki podtrzymujące

Zalecaną dawką podtrzymującą jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.

Czas trwania leczenia

Produkt Enspryng jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Opóźnienie przyjęcia dawki lub pominięcie dawki

W przypadku pominięcia zastrzyku z dowolnej przyczyny innej niż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy go podać zgodnie ze wskazówkami zamieszczonymi w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie w przypadku opóźnienia lub pominięcia dawki

Ostatnia podana dawka	Zalecane dawkowanie w przypadku opóźnienia przyjęcia lub pominięcia dawki
Pominięcie dawki nasycającej lub mniej niż 8 tygodni w okresie leczenia podtrzymującego	Zalecaną dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, nie czekając do kolejnej zaplanowanej dawki. <u>Okres podawania dawki nasycającej</u> Jeśli podanie drugiej dawki nasycającej zostanie opóźnione lub pominięte, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a trzecią i ostatnią dawkę nasycającą należy podać 2 tygodnie później. Jeśli trzecia dawka nasycająca zostanie opóźniona lub pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać 4 tygodnie później. <u>Okres leczenia podtrzymującego</u> Po podaniu opóźnionej lub pominiętej dawki, należy na nowo ustalić harmonogram dawkowania co 4 tygodnie.
Od 8 tygodni do mniej niż 12 tygodni	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.
12 tygodni lub dłużej	Zalecaną dawkę należy podać po 0*, 2, 4 tygodniach, a następnie co 4 tygodnie.

* „0 tygodni” odnosi się do czasu pierwszego podania po pominięciu dawki.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych

W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do wartości >5 x górnej granicy normy (GGN) z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać i nie zaleca się jego wznowiania.

W przypadku zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT do wartości >5 x GGN bez towarzyszącego zwiększenia stężenia bilirubiny, leczenie należy przerwać. Leczenie można wznowić w dawce 120 mg podawanej podskórnie co cztery tygodnie po powrocie AlAT i AspAT do wartości prawidłowych i na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem u danego pacjenta. W przypadku decyzji o wznowieniu leczenia należy ściśle monitorować parametry czynności wątroby, a w przypadku kolejnego zwiększenia aktywności AlAT/AspAT i (lub) zwiększenia stężenia bilirubiny leczenie należy odstawić i nie zaleca się jego wznowiania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 2: Zalecana dawka podczas wznawiania leczenia po wystąpieniu zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych

Ostatnia podana dawka	Zalecana dawka podczas wznawiania leczenia
Mniej niż 12 tygodni	Leczenie należy wznowić stosując zalecaną dawkę, podawaną co 4 tygodnie.
12 tygodni lub dłużej	Leczenie należy wznowić stosując zalecaną dawkę, podawaną w tygodniu 0*, 2, 4, a następnie co 4 tygodnie.

* „0 tygodni” odnosi się do czasu pierwszego podania po wznowieniu leczenia.

Porady dotyczące modyfikacji dawki z powodu neutropenii

Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi poniżej $1,0 \times 10^9/l$ i potwierdza się w powtórnym badaniu, należy przerwać leczenie do czasu, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych wyniesie $>1,0 \times 10^9/l$.

Porady dotyczące modyfikacji dawki z powodu małej liczby płytek krwi

Jeśli liczba płytek krwi wynosi mniej niż $75 \times 10^9/l$ i potwierdza się w powtórnym badaniu, należy przerwać leczenie do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 75 \times 10^9/l$.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dawkowanie u młodzieży w wieku ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo jak u pacjentów dorosłych (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności satralizumabu u dzieci z masą ciała <40 kg. Dane na ten temat nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności satralizumabu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności satralizumabu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dane na ten temat nie są dostępne (patrz punkt 5.2). Podczas leczenia satralizumabem obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dostosowanie dawki, patrz punkt Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami aktywności enzymów wątrobowych wyżej.

Sposób podawania

Satralizumab podawany jest w postaci podskórnego zastrzyku w dawce 120 mg za pomocą ampułko-strzykawkę zawierającej pojedynczą dawkę leku. Należy podać całą zawartość ampułko-strzykawkę (1 ml).

Zalecanymi miejscami wykonania wstrzyknięcia są brzuch i udo. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nigdy nie podawać leku w miejsce znamion, blizn lub obszarów, w których skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Pełną instrukcję podania satralizumabu zamieszczono w końcowej części ulotki dołączonej do opakowania.

Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna

Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie sposobu przygotowania i wykonania wstrzyknięcia pacjent dorosły lub opiekun pacjenta może podać wszystkie kolejne dawki satralizumabu samodzielnie w warunkach domowych, jeśli lekarz prowadzący uzna takie postępowanie za odpowiednie oraz stwierdzi, że pacjent dorosły lub opiekun pacjenta jest w stanie wykonać zastrzyk.

Pacjenci lub opiekunowie powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej; należy skonsultować się z lekarzem w celu ustalenia, czy można kontynuować leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

U pacjentów z aktywnym zakażeniem podanie satralizumabu należy opóźnić do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.2).

Zaleca się zachowanie czujności umożliwiającej wczesne wykrycie i rozpoznanie zakażenia u pacjentów leczonych satralizumabem. Leczenie należy opóźnić, jeśli u pacjenta rozwinie się jakiegokolwiek poważne zakażenie lub zakażenie oportunistyczne; w takim przypadku należy rozpocząć odpowiednie leczenie prowadząc dalsze monitorowanie. Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności uzyskania wczesnej pomocy medycznej w przypadku przedmiotowych lub podmiotowych objawów zakażeń, aby ułatwić rozpoznanie zakażeń w odpowiednim czasie. Pacjenci powinni otrzymać kartę ostrzegawczą.

Szczepienia

Ze względu na nieustalone bezpieczeństwo kliniczne nie należy podawać żywych i żywych atenuowanych szczepionek jednocześnie z satralizumabem. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia satralizumabem powinna być zgodna z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi środków immunomodulujących lub immunosupresyjnych.

Nie ma dostępnych danych dotyczących skutków podania szczepionek u pacjentów stosujących satralizumab. Zaleca się uaktualnienie statusu szczepień u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia satralizumabem, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi szczepień.

Enzymy wątrobowe

W czasie leczenia satralizumabem obserwowano łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, w większości przypadków poniżej 5 x GGN (patrz punkt 4.8).

Należy kontrolować aktywność AlAT i AspAT co cztery tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co trzy miesiące przez jeden rok, a po tym czasie - według wskazań klinicznych.

Leczenie satralizumabem należy zakończyć u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT >5x GGN (patrz punkt 4.2).

Liczba granulocytów obojętnochłonnych

Po leczeniu satralizumabem występowało zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (patrz punkt 4.8).

Liczbę granulocytów obojętnochłonnych należy monitorować przez 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych. Zalecenia dotyczące przerwania podawania produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Analizy populacyjne farmakokinetyki (PK) nie wykazały wpływu azatiopryny (AZA), doustnych kortykosteroidów (OCs) lub mykofenolanu mofetylu (MMF) na klirens satralizumabu.

Zarówno badania w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*, wykazały, że ekspresja specyficznych wątrobowych enzymów CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) ulega zahamowaniu pod wpływem cytokin takich jak IL-6.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania lub wstrzymywania terapii satralizumabem u pacjentów otrzymujących jednocześnie substraty CYP450 3A4, 1A2, 2C9 lub 2C19, zwłaszcza te o wąskim indeksie terapeutycznym (takie jak warfaryna, karbamazepina, fenytoina i teofilina) i w razie potrzeby dostosować dawkę.

Biorąc pod uwagę wydłużony okres półtrwania satralizumabu, działanie satralizumabu może utrzymywać się przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania satralizumabu u kobiet w ciąży. Badania na małpach nie wskazują na niekorzystny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu leczniczego Enspryng podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy satralizumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka w pierwszych dniach po urodzeniu, a wkrótce potem ich stężenie zmniejsza się do małych wartości; z tego względu nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią noworodków w tym krótkim okresie. Później stosowanie produktu leczniczego Enspryng podczas karmienia piersią można rozważyć tylko jeśli jest to niezbędne klinicznie.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu satralizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enspryng nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy (19,2%), bóle stawów (13,5%), zmniejszenie liczby białych krwinek (13,5%), hiperlipidemia (13,5%) i reakcje związane ze wstrzyknięciem produktu (12,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3. podsumowano działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych w związku ze stosowaniem satralizumabu w monoterapii bądź w skojarzeniu z IS.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (Tabela 3.) uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Działania niepożądane przedstawiono za pomocą liczby występujących zdarzeń na 100 pacjentolat oraz za pomocą częstości występowania. Przypisane każdemu działaniu niepożądanemu kategorii częstości występowania oparto na wartościach częstości występowania i następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasa układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Hipofibrynogenemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Migrena
Zaburzenia serca		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Sztywność mięśniowo-szkieletowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje związane ze wstrzyknięciem	Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanychReakcje związane ze wstrzyknięciem

Reakcje związane ze wstrzyknięciem obserwowane u pacjentów leczonych satralizumabem były głównie łagodne do umiarkowanych, a większość z nich wystąpiła w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu. Najczęstszymi zgłaszanymi symptomami ogólnoustrojowymi były biegunka i bóle głowy. Najczęściej zgłaszanymi działaniami w miejscu wstrzyknięcia były: zaczerwienienie, rumień, świąd, wysypka i ból.

Masa ciała

W okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby obserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 15\%$ względem wartości początkowej u 3,8% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 2,7% pacjentów otrzymujących placebo (lub w skojarzeniu z IS).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnychNeutrofile

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepiętej próby zmniejszenie liczby neutrofilii odnotowano u 31,7% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 21,6% pacjentów stosujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). W większości przypadków zmniejszenie liczby neutrofilii miało charakter przemijający lub przerywany.

U 9,6% pacjentów stosujących satralizumab liczba neutrofilii była niższa niż $1 \times 10^9/l$, a w grupie placebo (lub w grupie placebo w skojarzeniu z IS) takie wartości odnotowano w 5,4% przypadków.

Płytki krwi

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zmniejszenie liczby płytek krwi (poniżej $150 \times 10^9/l$) odnotowano u 24,0% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 9,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS.

Zmniejszone wartości płytek krwi nie były związane ze zdarzeniami krwotocznymi.

W większości przypadków zmniejszona liczba płytek krwi miała charakter przemijający, a wartości nie spadały poniżej $75 \times 10^9/l$.

Enzymy wątrobowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT wystąpiło odpowiednio u 27,9% i 18,3% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 12,2% i 13,5% pacjentów stosujących placebo lub placebo w skojarzeniu z IS. W większości przypadków poziomy nie przekraczały wartości 3 x GGN i miały charakter przemijający, ustępowały bez konieczności przerywania leczenia satralizumabem.

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do wartości >3 x GGN wystąpiło odpowiednio u 2,9% i 1,9% pacjentów leczonych satralizumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS). Wzrosty te nie wiązały się ze wzrostem wartości bilirubiny całkowitej.

U jednego (1%) pacjenta stosującego satralizumab w skojarzeniu z IS zaobserwowano zwiększenie aktywności AlAT do wartości powyżej 5 x GGN po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; po odstawieniu satralizumabu wartości te uległy normalizacji, a leczenie satralizumabem nie było wznowiane u tego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Parametry lipidowe

W okresie leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego do wartości powyżej 7,75 mmol/l u 10,6% pacjentów otrzymujących satralizumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z IS) w porównaniu z 1,4% pacjentów otrzymujących placebo (lub placebo w skojarzeniu z IS). Zwiększenie stężenia trójglicerydów powyżej 3,42 mmol/l zgłaszano u 20,2% pacjentów otrzymujących satralizumab w porównaniu z 10,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność satralizumabu były badane u 9 dzieci w wieku ≥ 12 lat. Oczekiwana częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci w wieku od 12 lat są takie same jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W sytuacji przedawkowania, pacjenta należy ściśle monitorować, a także wdrożyć konieczne leczenie objawowe i w razie potrzeby wprowadzić środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC19

Mechanizm działania

Satralizumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) z klasy immunoglobuliny G2 (IgG2), które wiąże się z rozpuszczalnym i związanym z błoną komórkową ludzkim receptorem IL-6 (IL-6R), zapobiegając w ten sposób dalszej sygnalizacji IL-6 za pośrednictwem tych receptorów.

Stężenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy jest podwyższone w okresach aktywności choroby u pacjentów z NMO i NMOSD. Funkcje IL-6 są związane z patogenezą NMO i NMOSD, np. z aktywacją limfocytów B, różnicowaniem limfocytów B do plazmoblastów i produkcją patologicznych autoprzeciwciał np. przeciwko AQP4 - białku kanału wodnego, ulegającym ekspresji w OUN głównie na astrocytach, aktywacją i różnicowaniem limfocytów Th17, hamowaniem limfocytów T regulatorowych i zmianami przepuszczalności bariery krew-mózg.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych oceniających satralizumab w leczeniu NMO i NMOSD obserwowano obniżenie poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i fibrynogenu oraz zmniejszenie aktywności układu dopełniacza (C3, C4 i CH50).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania satralizumabu oceniono w dwóch kluczowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z NMOSD (z rozpoznaniem NMO [kryteria Wingerchucka 2006] z obecnością lub brakiem przeciwciał IgG przeciwko AQP4 lub z rozpoznaniem NMOSD [kryteria Wingerchucka 2007] z obecnością przeciwciał IgG przeciwko AQP4).

Do badania BN40898 włączono pacjentów dorosłych i młodzież z NMOSD w wieku od 12 do 74 lat leczonych stabilną IS, z co najmniej 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat poprzedzających wizytę screeningową (z co najmniej jednym rzutem w ciągu 12 miesięcy przed screenowaniem) oraz z wynikiem na rozszerzonej skali niesprawności ruchowej (EDSS) wynoszącym od 0 do 6,5, natomiast do badania BN40900 włączono pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 74 lat nieleczonych IS, z co najmniej 1 rzutem lub pierwszym rzutem choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową i EDSS wynoszącym od 0 do 6,5.

Do obu badań włączono około 30% pacjentów z NMO z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG.

Skuteczność w obu badaniach oceniano na podstawie czasu do pierwszego rzutu potwierdzonego przez niezależną Komisję ds. Klinicznych Punktów Końcowych (ang. *Clinical Endpoint Committee*, CEC), przy czym rzut definiowano na podstawie określonych a priori kryteriów pogorszenia w skali EDSS i skali systemu czynnościowego (ang. *functional system score*, FSS), ocenianych w ciągu 7 dni po zgłoszeniu objawów przez pacjenta (potwierdzony rzut).

Badanie BN40898 (zwane też badaniem SA-307JG lub SAkuraSky)

Badanie BN40898 było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniającym działanie satralizumabu w skojarzeniu ze stabilną terapią immunosupresyjną (kortykosteroidy doustne do dawki 15 mg na dobę [dawka równoważna prednizolonu], AZA do 3 mg/kg na dobę lub MMF do 3000 mg na dobę; u młodzieży stosowano skojarzenie AZA i kortykosteroidów doustnych lub MMF i kortykosteroidów doustnych). W podwójnie zaślepionym okresie badania wzięło udział 83 pacjentów z dodatnim lub ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG (76 osób dorosłych i 7 pacjentów w wieku młodzieńczym). Pacjenci otrzymali 3 pierwsze pojedyncze dawki satralizumabu w wysokości 120 mg lub

odpowiadającego mu placebo we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę skóry brzucha lub uda co 2 tygodnie przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie co 4 tygodnie.
Schemat badania oraz charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawia tabela 4.

Tabela 4: Schemat badania i charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG w badaniu BN40898

Nazwa badania	Badanie BN40898 (dodatni status przeciwciał AQP4-IgG: N=55; ITT*: N=83)	
	Schemat badania	
Badana populacja	Pacjenci dorośli i młodzież z NMO lub NMOSD stosujący stabilną IS Wiek 12-74 lat, ≥ 2 rzuty w przeciągu 2 lat przed oceną przesiewową (co najmniej jeden nawrót w okresie 12 miesięcy przed oceną przesiewową), wynik od 0 do 6,5 w skali EDSS	
Czas trwania badania dla oceny skuteczności	Czas trwania uzależniony od występowania zdarzeń** (26 potwierdzonych rzutów) Mediana czasu obserwacji: satralizumab 139,4 tygodnia, placebo 40,2 tygodnia (w populacji ITT odpowiednio: 115,1 tygodnia i 42,5 tygodnia)	
Grupy leczenia, stosunek randomizacji 1:1	Grupa A: satralizumab 120 mg podawany podskórnie Grupa B: placebo	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG	Satralizumab + IS (n=27)	Placebo + IS (n=28)
Rozpoznanie, n (%):		
NMO	19 (70,4)	14 (50,0)
NMOSD	8 (29,6)	14 (50,0)
Średni wiek w latach (SD) (Min.-Maks.)	44,4 (15,7) (13-73)	43,4 (12,9) (14-65)
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat), n (%)	3 (11,1)	1 (3,6)
Młodzież (≥ 12 do < 18 lat), n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Rozkład płci, n (%) mężczyźni/ n (%) kobiety	0 / 27 (100)	0 / 28 (100)
Leczenie immunosupresyjne (IS), n (%):		
Kortykosteroidy doustne (OCs)	14 (51,9)	13 (46,4)
Azatiopryna (AZA)	11 (40,7)	11 (39,3)
Mykofenolan mofetylu (MMF)	1 (3,7)	3 (10,7)
AZA + OCs***	0	0
MMF + OCs***	1 (3,7)	1 (3,6)

* Zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat, ITT)

** Pacjenci otrzymujący terapię doraźną bez potwierdzonego rzutu mogli rozpocząć okres OLE badania i zostali wyłączeni z podstawowej analizy skuteczności

*** Skojarzenie dozwolone u pacjentów w wieku młodzieńczym

Badanie BN40900 (zwane też badaniem SA-309JG lub SakuraStar)

Badanie BN40900 było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, oceniającym działanie satralizumabu w monoterapii w porównaniu do placebo. W badaniu wzięło udział 95 pacjentów z dodatnim lub ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG. Pacjenci otrzymali 3 pierwsze pojedyncze dawki satralizumabu w wysokości 120 mg lub odpowiadającego mu placebo we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę skóry brzucha lub uda co 2 tygodnie przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie co 4 tygodnie.

Schemat badania oraz charakterystykę wyjściową badanej populacji przedstawia tabela 5.

Tabela 5: Schemat badania i charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG w badaniu BN40900

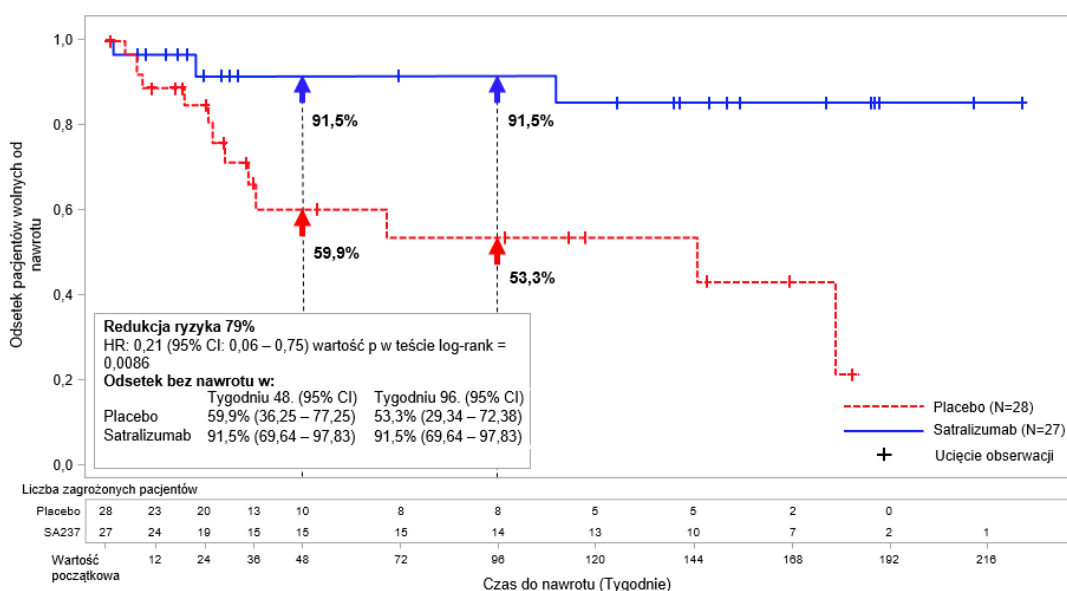
Nazwa badania	Badanie BN40900 (dodatni status przeciwciał AQP4-IgG: N=64; ITT*:N=95)	
	Schemat badania	
Badana populacja	Pacjenci dorośli z NMO lub NMOSD Wiek 18-74 lat, ≥ 1 nawrót lub pierwszy rzut w okresie ostatnich 12 miesięcy przed oceną przesiewową, EDSS: od 0 do 6,5 Pacjentów wcześniej nie leczono lub otrzymywali oni leczenie zapobiegające rzutom NMOSD.	
Czas trwania badania dla oceny skuteczności	Czas trwania uzależniony od występowania zdarzeń (44 potwierdzone rzuty lub upływanie 1,5 roku od randomizacji ostatniego włączonego do badania pacjenta w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej) Mediana czasu obserwacji: satralizumab 96,7 tygodnia, placebo 60,1 tygodnia (w populacji ITT odpowiednio: 95,4 tygodnia i 60,5 tygodnia)	
Grupy leczenia, stosunek randomizacji 2:1	Monoterapia: Grupa A: satralizumab 120 mg podawany podskórnie Grupa B: placebo	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG	Satralizumab (n=41)	Placebo (n=23)
Rozpoznanie, n (%):		
NMO	26 (63,4)	15 (65,2)
NMOSD	15 (36,6)	8 (34,8)
Średni wiek w latach (SD) (Min.-Maks.)	46,0 (12,0) (22-70)	40,1 (11,5) 20-56
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat), n (%)	1 (2,4)	0
Rozkład płci, n (%) mężczyźni/ n (%) kobiety	10 (24,4) / 31 (75,6)	1 (4,3) / 22 (95,7)

* Zgodna z intencją leczenia (ITT)

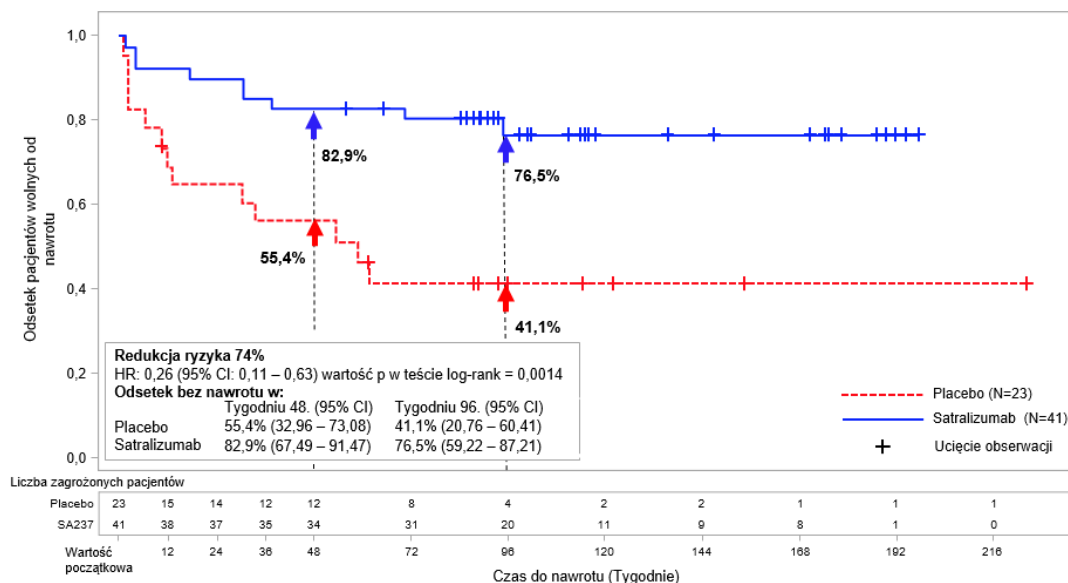
Podstawowa ocena skuteczności

U pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG ryzyko względne występowania potwierdzonego rzutu w badaniu BN40898 było zmniejszone o 79% (współczynnik ryzyka [ang. hazard ratio] HR [95% CI]: 0,21 [0,06–0,75]), a w badaniu BN40900 o 74% (HR [95% CI]: 0,26 [0,11–0,63]) (patrz Ryciny 1 i 2). Po połączeniu danych z badań BN40898 i BN40900 leczenie z użyciem satralizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z IS prowadziło do 75% redukcji ogólnego ryzyka (HR [95% CI]; 0,25 (0,12–0,50)) u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG. W tygodniu 48. 85,7% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 58,7% w grupie placebo. W tygodniu 96. 81,4% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG, którzy stosowali satralizumab w skojarzeniu z IST lub w monoterapii, oceniono jako wolnych od rzutu w porównaniu do 47,2% w grupie placebo. Skuteczność nie była istotna u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał AQP4-IgG.

Rycina 1: Badanie BN40898 - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG podczas podwójnie zaślepionego okresu badania



Rycina 2: Badanie BN40900 - czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG podczas podwójnie zaślepionego okresu badania



Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG zmniejszyło roczny wskaźnik potwierdzonych rzutów (ARR) o 88% (stosunek częstości [RR]=0,122; 95% CI: 0,027 - 0,546; p=0,0039) w badaniu BN40898 i o 90% (RR=0,096, 95% CI: 0,020 - 0,473; p=0,0086) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo.

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo potrzeba zastosowania terapii doraźnej (np. kortykosteroidów, dożylnego podania immunoglobulin i (lub) aferezy [w tym plazmaferezy lub wymiany osocza]) była mniejsza u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG leczonych satralizumabem o 61% (iloraz szans [OR]=0,3930; 95% CI: 0,1343 - 1,1502; p=0,0883) w badaniu BN40898 i o 74% (OR = 0,2617; 95% CI: 0,0862 - 0,7943; p=0,0180) w badaniu BN40900.

Leczenie satralizumabem u pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG zmniejszyło ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu (definiowanego jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o ≥ 2 punkty względem wcześniejszej oceny w skali EDSS) o 85% (czas do ciężkiego potwierdzonego rzutu podczas podwójnie zaślepionego okresu badania; HR=0,15; 95% CI: 0,02 - 1,25; p=0,0441) w badaniu BN40898 i o 79% (HR=0,21; 95% CI: 0,05 - 0,91; p=0,0231) w badaniu BN40900 w porównaniu z leczeniem placebo.

Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe

W badaniach BN40898 i BN40900 nie osiągnięto zmiany w zakresie odczuwania bólu lub zmęczenia pomiędzy stanem wyjściowym a 24. tygodniem.

Otwarta kontynuacja badania

Analizy danych długoterminowych, obejmujące otwartą kontynuację badania (ang. *open-label extension*, OLE) (na podstawie rzutów leczonych z zastosowaniem terapii doraźnych) wykazały, że odpowiednio 58% i 73% pacjentów z dodatnim statusem przeciwciał AQP4-IgG leczonych satralizumabem pozostawało wolnych od rzutu choroby po 120 tygodniach leczenia, gdy satralizumab był podawany w leczeniu skojarzonym lub w monoterapii.

Immunogenność

W badaniu fazy III BN40898 (w skojarzeniu z IS) oraz w badaniu fazy III BN40900 (w monoterapii) przeciwciała przeciwlękowe (ang. *anti-drug-antibodies*, ADAs) obserwowano w okresie podwójnie zaślepionym u odpowiednio 41% i 71% pacjentów stosujących satralizumab. Zdolność przeciwciał ADA do neutralizacji wiązania satralizumabu nie jest znana.

Ekspozycja na lek była niższa u pacjentów z przeciwciałami ADA, ale nie stwierdzono ich wpływu na bezpieczeństwo. Nie stwierdzono też wyraźnego wpływu na skuteczność ani na farmakodynamiczne markery związania białka docelowego.

Leczenie satralizumabem prowadziło do zbliżonej redukcji ryzyka występowania potwierdzonych rzutów u pacjentów uczestniczących w omawianych badaniach fazy III pomimo różnic w wartościach przeciwciał ADA między tymi badaniami.

Dzieci i młodzież

Do badania BN40898 w podwójnie zaślepionym okresie leczenia włączono 7 pacjentów w wieku młodzieńczym. Średnia wieku wynosiła 15,4 lata, a mediana masy ciała 79,6 kg. Większość pacjentów stanowiły dziewczęta (n=6). Czterech pacjentów było rasy białej, 2 czarnej/Afroamerykanie i 1 azjatyckiej. W trzech przypadkach (42,9%) stwierdzono dodatni status przeciwciał AQP4-IgG w czasie oceny przesiewowej (2 w grupie placebo i 1 w grupie satralizumabu). Podczas podwójnie zaślepionego okresu badania potwierdzony rzut odnotowano u 1 z 3 pacjentów w grupie placebo i 1 z 4 pacjentów w grupie stosującej satralizumab. Z uwagi na małą liczebność próby nie oszacowano dla tej podgrupy pacjentów współczynnika ryzyka występowania pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego rzutu. Do otwartego okresu tego badania włączono jeszcze dwóch nastoletnich pacjentów.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Enspryng w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu NMOSD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne satralizumabu opisano zarówno u zdrowych ochotników pochodzenia japońskiego, jak i u zdrowych ochotników rasy kaukaskiej, a także u pacjentów z NMO i NMOSD. Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z NMO i NMOSD stosujących dawkę zalecaną scharakteryzowano za pomocą metod analizy populacyjnej PK w oparciu o dane 154 pacjentów.

Profil stężenia satralizumabu w czasie został precyzyjnie określony u pacjentów z NMO lub NMOSD na podstawie modelu dwukompartamentowego w analizie populacyjnej PK, uwzględniając równoległą eliminację liniową i zależną od celu (stała Michaelisa-Mentena) oraz wchłanianie pierwszego rzędu po podaniu podskórnym. Klirens i parametry objętościowe satralizumabu skalowano alometrycznie według masy ciała (na podstawie funkcji mocy ze stałym współczynnikiem mocy wynoszącym 0,75 dla klirensu i 1 dla parametrów objętościowych). Wykazano, że masa ciała jest istotną współzmienną: klirens i V_c dla pacjentów o masie ciała 123 kg (centyl 97,5 rozkładu masy ciała) zwiększyły się odpowiednio o 71,3% i 105% w porównaniu z pacjentem o masie ciała 60 kg.

Stan stacjonarny osiągnięto po okresie podawania dawek nasycających (8 tygodni) z następującymi wartościami dla C_{min} , C_{max} i AUC (średnia (\pm SD): C_{min} : 19,7 (12,2) mcg/ml, C_{max} : 31,5 (14,9) mcg/ml i AUC: 737 (386) mcg.ml na dobę.

Wchłanianie

Stała szybkości wchłaniania satralizumabu wynosi 0,0104 /h, co przekłada się 3-dniowy (66 godzin) okres półtrwania w fazie wchłaniania przy stosowaniu zalecanej dawki (patrz punkt 4.2). Biodostępność jest wysoka (85,4%).

Dystrybucja

Dystrybucja satralizumabu jest dwufazowa. Centralna objętość dystrybucji wynosi 3,46 l, a objętość obwodowa 2,07 l. Klirens międzyprzedziałowy wynosił 14 ml/h.

Metabolizm

Metabolizm satralizumabu nie był bezpośrednio badany, ponieważ przeciwciała monoklonalne są głównie usuwane na drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens całkowity satralizumabu jest zależny od stężenia. Klirens liniowy (odpowiadający za około połowę całkowitego klirensu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu dawki zalecanej u pacjentów z NMO i NMOSD) oszacowano na 2,50 ml/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30 dni (zakres 22-37 dni) na podstawie połączonych danych z 3 badań.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy populacyjne farmakokinetyki u pacjentów dorosłych z NMO i NMOSD wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie miały istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne satralizumabu. Choć masa ciała wpływa na parametry farmakokinetyczne satralizumabu nie zaleca się dostosowania dawek uwzględniając którąkolwiek ze wspomnianych cech demograficznych.

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane w grupie 8 pacjentów w wieku młodzieńczym [13-17 lat] stosujących schemat dawkowania przewidziany dla osób dorosłych wykazały, że populacyjne parametry farmakokinetyczne satralizumabu nie różnią się istotnie od parametrów obserwowanych w grupie pacjentów dorosłych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę satralizumabu w pacjentów w wieku ≥ 65 lat, ale w badaniach klinicznych BN40898 i BN40900 uczestniczyli pacjenci w wieku od 65 do 74 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę satralizumabu. Jednak w badaniach klinicznych III fazy uczestniczyli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min i < 80 ml/min). Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje na brak wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę satralizumabu, co jest zgodne ze znanymi mechanizmami klirensu satralizumabu. W związku z czym nie wymaga się dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę satralizumabu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi na podstawie typowych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności dawek wielokrotnych oraz toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej.

Karcynogenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących karcynogenności satralizumabu na gryzoniach. W trwających 6 miesięcy badaniach toksyczności przewlekłej na makakach jawańskich nie obserwowano zmian rozrostowych.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego działania mutagennego satralizumabu. Przeciwciała nie powinny wykazywać działania na DNA

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Leczenie w okresie prenatalnym i ekspozycja postnatalna na satralizumab u ciężarnych małp i ich potomstwa nie wywołało działań niepożądanych u samic oraz nie miało wpływu na rozwój płodu, wynik ciąży oraz przeżycie i rozwój potomstwa, w tym na zdolność uczenia się.

Stężenie satralizumabu w mleku było bardzo niskie (<0,9% odpowiadającego mu stężenia w osoczu matki).

Płodność

Podczas długotrwałego leczenia małp satralizumabem nie stwierdzono wpływu na płodność samic i samców.

Zespół uwalniania cytokin

Na podstawie badań *in vitro* z użyciem krwi ludzi ryzyko uwalniania cytokin prozapalnych podczas stosowania satralizumabu uznaje się za niskie pod kątem częstości występowania i wzrostu poziomu cytokin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Kwas asparaginowy
Arginina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Nie stosować strzykawki, jeśli uległa zamrożeniu.

Strzykawkę należy zawsze przechowywać w suchym miejscu.

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Jeśli produkt nie jest otwarty i jest przechowywany w opakowaniu zewnętrznym, strzykawka może być wyjęta z lodówki i pozostawiona w temperaturze poniżej 30°C na okres do 8 dni. Po okresie przechowywania w temperaturze pokojowej produktu nie należy z powrotem wkładać do lodówki, ale należy go zużyć lub wyrzucić.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce (polimerowej) z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej, wyposażonej w polipropylenową, sztywną osłonę igły z gumy chlorobutyłowej i zamkniętej tłokiem zakończonym korkiem z gumy chlorobutyłowej. Ampułko-strzykawka zawiera etykietę i składa się z automatycznej osłony igły, tłoku strzykawki i poszerzonego kołnierza strzykawki (EFF).

Wielkości opakowań: opakowanie zawierające 1 ampułko-strzykawkę oraz opakowanie zbiorcze zawierające 3 (3 opakowania po 1) ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wyjęciu opakowania z lodówki należy otworzyć zamknięte fabrycznie pudełko i ostrożnie wyjąć ampułko-strzykawkę, trzymając za korpus strzykawki. Ważne jest, aby przed przystąpieniem do procedury podania produktu poczekać 30 minut, aż ampułko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Nie należy stosować produktu leczniczego, gdy płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząstki, bądź gdy jakkolwiek część ampułko-strzykawki wydaje się być uszkodzona.

Produkt należy wstrzyknąć zaraz po zdjęciu nasadki igły i nie później niż po 5 minutach w celu zapobiegnięcia wysychaniu produktu leczniczego i zablokowaniu igły. W przypadku, gdy ampułko-strzykawka nie zostanie użyta w ciągu 5 minut od zdjęcia nasadki, produkt należy wyrzucić umieszczając go w pojemniku odpornym na przekłucie, i zastosować nową ampułko-strzykawkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1559/001

EU/1/21/1559/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26 lipca 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.