

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg sutimlimab*.

Hvert hætteglas á 22 ml indeholder 1.100 mg sutimlimab.

* Sutimlimab er et immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof (mAb), som er fremstillet i CHO-celler (*Chinese Hamster Ovary cells*) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml infusionsvæske, opløsning indeholder 3,5 mg natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (infusion)

Opaliserende, farveløs til lysegul opløsning, som hovedsageligt er fri for synlige partikler, med en pH på ca. 6,1 og osmolalitet på 268 – 312 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Enjaymo er indiceret til behandling af hæmolytisk anæmi hos voksne med kuldeagglutinin syndrom (Cold Agglutinin Disease, CAD).

4.2 Dosering og administration

Enjaymo skal administreres af en sundhedsperson og under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Patienterne bør være vaccineret i overensstemmelse med de aktuelle lokale anbefalinger for patienter med persisterende komplementmangel (se pkt. 4.4).

Den anbefalede dosis er baseret på patientens legemsvægt (kg). Den anbefalede dosis er 6.500 mg til patienter, der vejer 39 kg op til 75 kg, eller 7.500 mg til patienter, der vejer 75 kg eller derover.

Enjaymo administreres intravenøst ugentligt i de første to uger, hvorefter det administreres hver anden uge. Enjaymo bør administreres på de anbefalede tidspunkter i dosisregimet eller inden for to dage på hver side af disse tidspunkter (se pkt. 4.4). Enjaymo er kun beregnet til kontinuerligt brug som kronisk terapi, medmindre seponering af Enjaymo er klinisk indiceret.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, bør den glemte dosis administreres så hurtigt som muligt. Hvis der går mere end 17 dage efter den sidste dosis, bør behandlingen genoptages med ugentlige administrationer i de første to uger efterfulgt af administration hver anden uge derefter.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med kuldeagglutininssyndrom i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Enjaymo til børn < 18 år til behandling af kuldeagglutininssyndrom.

Administration

Enjaymo er kun til intravenøs infusion. Må ikke administreres som intravenøs bolus- eller push-injektion. For instruktioner om klargøring og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

Efter klargøringen bør Enjaymo infusionsvæske, opløsning administreres intravenøst ved den infusionshastighed, der er anført i tabel 1.

Tabel 1 - Tabel over infusionsreferencer

Legemsvægt interval	Dosis (mg)	Antal hætteglas	Volumen (ml)	Maksimal infusionshastighed
Mere end eller lig med 39 kg til mindre end 75 kg	6.500	6	130	130 ml/time
75 kg eller derover	7.500	7	150	150 ml/time

Patienter med kardiopulmonær sygdom kan få infusionen over 120 minutter.

Hvis der opstår en bivirkning under administrationen af Enjaymo, kan infusionen nedsættes eller stoppes efter lægens skøn. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal Enjaymo seponeres, og der skal initieres passende behandling. Overvåg patienten for tegn eller symptomer på en infusions- og/eller overfølsomhedsreaktion i mindst to timer efter den initiale infusion er fuldført. Overvåg patienten i en time for tegn eller symptomer på en infusionsreaktion efter fuldførelse af efterfølgende infusioner.

Hjemmeinfusioner

Hjemmeinfusioner bør administreres af en sundhedsperson.

Beslutningen om hjemmeinfusion bør være baseret på patientens individuelle kliniske karakteristika og patientens individuelle behov. Omstilling af infusionen fra kliniske omgivelser til hjemmeadministration indebærer, at det sikres, at passende infrastruktur og ressourcer er på plads og i overensstemmelse med den behandlende læges instrukser. Hjemmeinfusion af Enjaymo kan overvejes til patienter, som har tolereret deres infusion godt i klinikken, og som ikke har haft infusionsrelaterede reaktioner. En patients underliggende komorbiditeter og evne til at overholde kravene til

hjemmeinfusion skal tages i betragtning, når det vurderes om patienten er egnet til at få hjemmeinfusioner. Derudover bør følgende kriterier overvejes:

- Patienten må ikke have nogen eksisterende lidelser, som efter lægens vurdering kan udsætte patienten for en større risiko, når infusionen administreres i hjemmet frem for i klinikken. Der bør foretages en grundig vurdering, før opstart af hjemmeinfusion, for at sikre, at patienten er medicinsk stabil.
- Patienten skal have modtaget vellykkede infusioner med Enjaymo i klinikken (hospitalet eller ambulant) i mindst 3 måneder under opsyn af en læge eller en anden sundhedsperson, der har erfaring med behandlingen af patienter med kuldeagglutinin syndrom.
- Patienten skal være indforstået med og i stand til at følge procedurerne for hjemmeinfusioner og den behandlende læges eller sundhedspersons anbefalinger.
- Sundhedspersonen, der administrerer hjemmeinfusionen, bør være tilgængelig under hele hjemmeinfusionen og i mindst 1 time efter infusionen.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, bør infusionsprocessen straks stoppes, der bør opstartes passende medicinsk behandling (se pkt. 4.4) og den behandlende læge bør underrettes. I sådanne tilfælde bør den behandlende læge beslutte, om efterfølgende infusioner bør finde sted og i så fald, om infusionerne bør administreres på et hospital eller under opsyn i ambulante omgivelser.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Enjaymo er rettet mod den klassiske komplementaktiveringsvej (CP) og bindes specifikt til komplementproteinkomponent 1, s-delkomponent (C1s), hvilket forhindrer spaltningen af komplementprotein C4. Selvom lektin-aktiveringsvejen og de alternative aktiveringsveje forbliver upåvirkede, kan patienterne være mere modtagelige over for alvorlige infektioner, især infektioner, der er forårsaget af indkapslede bakterier såsom *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenza*. Patienter bør være vaccinerede mod indkapslede bakterier før behandling med Enjaymo påbegyndes, se "Vaccinationer" nedenfor.

I kliniske studier med kuldeagglutinin syndrom blev der rapporteret om alvorlige infektioner, herunder sepsis, hos patienter, der fik behandling med Enjaymo (se pkt. 4.8). Enjaymo bør ikke initieres hos patienter med aktive, alvorlige infektioner. Patienter bør overvåges for tidlige tegn og symptomer på infektioner, og bør informeres om straks at søge lægehjælp, hvis sådanne symptomer skulle forekomme.

Patienter med viral hepatitis og hiv blev ekskluderet fra de kliniske studier. Før og under behandling skal patienter fortælle deres læge, hvis de er blevet diagnosticeret med hepatitis B, hepatitis C eller hiv-infektion. Udvis forsigtighed ved behandling af patienter med hepatitis B, hepatitis C eller hiv-infektion i anamnesen.

Vaccinationer

Patienterne skal vaccineres i overensstemmelse med de aktuelle lokale anbefalinger for patienter med persisterende komplementmangler, dette gælder også vaccination med meningokok- og streptokokvacciner. Patienterne skal revaccineres i overensstemmelse med de lokale anbefalinger.

Patienter uden vaccination mod indkapslede bakterier i anamnesen skal vaccineres mindst 2 uger før, de får den første dosis af Enjaymo. Hvis akut behandling med Enjaymo er indiceret hos en uvaccineret patient, skal vaccinen/vaccinerne administreres så hurtigt som muligt. Fordelene og risiciene ved antibiotikaprophylakse til forebyggelse af infektioner hos patienter, der får Enjaymo, er ikke blevet klarlagt.

Overfølsomhedsreaktioner

Ligesom andre proteinprodukter kan administration af Enjaymo resultere i overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi. Der er ikke observeret alvorlige overfølsomhedsreaktioner i kliniske studier med Enjaymo. Hvis der opstår en overfølsomhedsreaktion, skal behandlingen med Enjaymo seponeres og passende behandling initieres.

Infusionsrelaterede reaktioner

Administration af Enjaymo kan resultere i infusionsrelaterede reaktioner under infusionen eller umiddelbart efter infusionen (se pkt. 4.8). Patienterne bør overvåges for infusionsrelaterede reaktioner, og hvis der opstår en reaktion, skal infusionen afbrydes og passende behandling initieres.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Personer med arvelig klassisk komplementmangel har en højere risiko for at udvikle SLE. Patienter med SLE blev udelukket fra kliniske studier med Enjaymo. Patienter, der får behandling med Enjaymo, bør overvåges for tegn og symptomer på SLE og vurderes på passende vis. Enjaymo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med SLE eller patienter, der udvikler tegn og symptomer på SLE.

Overvågning af kuldeagglutinin syndrom-manifestationer efter seponering af Enjaymo

Virkingen på hæmolyse aftager efter behandlingens afslutning. Patienterne bør derfor overvåges nøje for tegn og symptomer på hæmolyse i tilfælde af seponering af behandlingen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg pr. ml eller 77 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3,85 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Det er usandsynligt, at Enjaymo er kandidat til cytochrom P450-medierede lægemiddelinteraktioner, da det er et rekombinant, humant protein. Interaktionen mellem sutimlimab og CYP-substrater er ikke blevet undersøgt. Sutimlimab mindsker imidlertid niveauet af proinflammatoriske cytokiner hos patienter, såsom IL-6, der er kendt for hæmning af ekspressionen af specifikke CYP450 leverenzym (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4). Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandlingsstart eller seponering af behandling med sutimlimab hos patienter, som også får CYP450 3A4-, 1A2-, 2C9- eller 2C19-substrater, især dem med et smalt terapeutisk indeks (såsom warfarin, carbamazepin, phenytoin og theophyllin), og hvis det er nødvendigt, bør dosis justeres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af sutimlimab til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Humane IgG-antistoffer er kendt for at krydse placentabarrieren. Derfor kan sutimlimab overføres fra moderen til fosteret.

Anvendelse af sutimlimab bør af sikkerhedsmæssige årsager undgås under graviditeten. Sutimlimab bør kun anvendes under graviditeten, hvis der er en klar indikation herfor.

Amning

Humane IgG-antistoffer er kendt for at blive udskilt i human mælk de første par dage efter fødslen, hvilket hurtigt falder til lave koncentrationer derefter. En risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes i denne korte periode. Det er ukendt, hvorvidt sutimlimab/metabolitter udskilles i human mælk. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amning skal ophøre eller behandling med sutimlimab skal seponeres/fravælges, med fordelene ved amning for barnet og fordelene af behandlingen for moderen taget i betragtning.

Fertilitet

Sutimlimabs indvirkning på fertiliteten hos mænd og kvinder er ikke blevet undersøgt hos dyr. I studier med gentagne doser af sutimlimab med eksponeringer på op til ca. 4 gange den anbefalede humane dosis blev der ikke observeret indvirkninger på forplantningsorganerne hos cynomolgusaber.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Enjaymo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier med Enjaymo i CADENZA og CARDINAL kliniske studier var hovedpine, hypertension, urinvejsinfektion, infektion i øvre luftveje, nasofaryngitis, kvalme, abdominalsmerter, infusionsrelaterede reaktioner og cyanose (rapporteret som akrocyanose).

Bivirkningstabel

Sikkerhedsevalueringen af Enjaymo hos patienter med kuldeagglutinin syndrom blev primært baseret på data fra 66 patienter, som deltog i et randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie (CADENZA) og i et åbent studie med en enkelt arm (CARDINAL).

Bivirkninger observeret i studierne CADENZA og CARDINAL er anført i tabel 2 og opstillet efter systemorganklasse og hyppighed inden for følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger i CADENZA- og CARDINAL-studierne

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion Cystitis Infektioner i de øvre luftveje ^a Nasofaryngitis ^b Gastroenteritis Rhinitis	Infektioner i de nedre luftveje ^c Urosepsis Escherichia urinvejsinfektion Bakteriel urinvejsinfektion Bakteriel cystitis Oral herpes Herpes simplex viræmi Herpes zoster Herpes simplex
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber ^f Kuldefølelse ^f Infusionsrelaterede reaktioner ^f
Nervesystemet	Hovedpine	Aura ^f Svimmelhed ^{f*}
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^d Cyanose (rapporteret som akrocyanose) Raynauds fænomen	Hypotension ^{f*} Stress kardiomyopati ^f
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerte ^e Kvalme	Diarré ^f Dyspepsi ^f Aftøs ulcus ^f
Luftveje, thorax og mediastinum		Ubehag i brystet ^{f*}
Hud og subkutane væv		Pruritus ^{f*}

^a**Infektioner i de øvre luftveje:** Infektion i de øvre luftveje, bronkitis og viral øvre luftvejsinfektion

^b**Nasofaryngitis:** Nasofaryngitis, faryngitis

^c**Infektioner i de nedre luftveje:** Klebsiella pneumoni, COVID-19 pneumoni, infektion i de nedre luftveje, viral luftvejsinfektion, luftvejsinfektion, pneumoni

^d**Hypertension:** Hypertension, forhøjet blodtryk, essentiel hypertension, hypertensiv krise, ”hvid kittel” hypertension

^e**Abdominal smerter:** Abdominal smerter, nedre abdominal smerter, øvre abdominal smerter, abdominal ømhed

^f**Infusionsrelaterede reaktioner:** Alle forekom inden for 24 timer efter start af Enjaymo-infusion.

*Hændelser, som tyder på overfølsomhedsreaktioner, er inkluderet i tabellen.

Alvorlige infektioner

Af de 66 patienter, der deltog i CADENZA og CARDINAL studierne, blev der rapporteret alvorlige infektioner hos 10 (15,2 %) patienter. Alvorlige infektioner, der er anført i bivirkningstabellen, inkluderer luftvejsinfektion [klebsiella pneumoni (n = 1), urinvejsinfektion (n = 1), COVID-19 pneumoni (n = 1)], urinvejsinfektion [urosepsis (n = 1), urinvejsinfektion (n = 1), bakteriel urinvejsinfektion (n = 1)] herpes zoster (n = 1). Sutimlimab blev seponeret hos en patient grundet bivirkningen af alvorlig infektion af klebsiella pneumoni med fatalt udfald. Ingen andre fatale tilfælde af infektioner blev rapporteret. Se pkt. 4.4 for information om vaccinationsanbefalinger for alvorlige infektioner og overvågning af tidlige tegn og symptomer på infektioner.

Immunogenicitet

Sutimlimabs immunogenicitet blev vurderet hos kuldeagglutinin-syndrom-patienter i CARDINAL- og CADENZA-studierne ved *baseline*, i behandlingsperioden og ved behandlingens afslutning (uge 26). To af de 24 patienter (8,3 %) indrulleret i CARDINAL-studiet, som fik mindst én dosis af sutimlimab, udviklede behandlingsfremkaldte antistoffer mod lægemidlet. I CADENZA udviklede 6 ud af 42 patienter, som blev behandlet med sutimlimab (14,3 %), behandlingsfremkaldte antistoffer mod

lægemidlet. Disse antistoffer mod lægemidlet var af forbigående karakter med lav titer og var ikke forbundet med ændringer af den farmakokinetiske profil, det kliniske respons eller bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Omgående afbrydelse af infusionen og nøje overvågning anbefales hos patienter, som oplever overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, komplementhæmmere, ATC-kode: L04AJ04

Virkningsmekanisme

Sutimlimab er et monoklonalt IgG-antistof, subklasse 4 (IgG4), der hæmmer den klassiske komplementaktiveringsvej (CP) og bindes specifikt til komplementproteinkomponent 1, s-delkomponent (C1s), en serinprotease, der spalter C4. Aktiviteten af lektin-aktiveringsvejen og de alternative komplementveje hæmmes ikke af sutimlimab. Hæmning af den klassiske komplementvej på C1s-niveauet forhindrer aflejring af komplement-opsoniner på overfladen af røde blodlegemer, hvilket resulterer i hæmning af hæmolyse hos patienter med kuldeagglutinin syndrom, forhindrer dannelse af de proinflammatoriske anafylatoksiner C3a og C5a og det terminale nedstrøms komplementkompleks C5b-9.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev observeret en hæmning af CP på mere end 90 % efter den første infusion med Enjaymo, og C4-niveauerne blev genoprettet til normale niveauer (0,2 g/l) hos kuldeagglutinin syndrom-patienter inden for en uge efter den første dosis af Enjaymo.

Sikkerheden og virkningen af Enjaymo hos patienter med kuldeagglutinin syndrom blev vurderet i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (CADENZA) hos 42 patienter (n = 22 med Enjaymo og n = 20 med placebo) og et åbent fase 3-studie med en enkelt arm (CARDINAL) hos 24 patienter, med en varighed på 26 uger. Efter afslutning af de seks måneders behandlingsperioder (del A) fortsatte patienterne i begge studier med at modtage Enjaymo i en langsigtet sikkerheds- og responsvarighedsforlængelsesfase (del B) i yderligere 12 måneder (CADENZA) og 24 måneder (CARDINAL) efter sidste patient ud af del A. Begge studier inkluderede en 9-ugers opfølgning efter den sidste dosis af Enjaymo. De vigtigste godkendelseskriterier var en *baseline* hæmoglobin (Hgb) ≤ 10 g/dl og aktiv hæmolyse med et bilirubinniveau over det normale referenceområde. Patienter med kuldeagglutinin syndrom blev udelukket. Patienterne i CADENZA-studiet havde ikke en anamnese med transfusion inden for 6 måneder eller mere end én blodtransfusion i de foregående 12 måneder før studietilmeldingen, mens patienterne der indgik i CARDINAL-studiet, havde en anamnese med mindst én dokumenteret blodtransfusion inden for 6 måneder før studietilmeldingen. Patienterne fik administreret 6.500 mg Enjaymo, hvis de vejede 39 - < 75 kg, eller 7.500 mg Enjaymo, hvis de vejede ≥ 75 kg, intravenøst i løbet af ca. 60 minutter på dag 0, dag 7 og hver 14. dag derefter. De vigtigste *baseline*-karakteristika for studiepopulationen er opsummeret i tabel 3 nedenfor.

Tabel 3 - Baseline-karakteristika hos patienter inkluderet i de kliniske studier

Parameter	Statistik	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24
Alder	Gennemsnit Min., Maks.	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Køn	n (%)	4 (20,0) 16 (80,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	9 (37,5) 15 (62,5)
Mænd				
Kvinder				
Legemsvægt	Gennemsnit, kg Min., Maks.	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hæmoglobin	Gennemsnit, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (total)*	µmol/l	35,77 (1,75 × ULN)	41,17 (2 × ULN)	53,26 (2,6 × ULN [†])
Transfusionsanamnese	Gennemsnit antal infusioner (interval)	0 0	0 0,14 (0,1)	3,2 (1, 19) 4,8 (1, 23)
Inden for de seneste 6 måneder				
Inden for de seneste 12 måneder				
FACIT [†] -træthedsskala	Gennemsnit	32,99	31,67	32,5

*N = 21 i CARDINAL; Placebo N = 18 og Enjaymo N = 20 i CADENZA for bilirubindata med undtagelse af patienter med enten et positivt testresultat for Gilberts syndrom eller patienter, hos hvem der ikke var et tilgængeligt testresultat for Gilberts syndrom.

[†]ULN: Øvre normalgrænse, FACIT: Funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling (FACIT-træthed er målt på en skala fra 0 (værste træthed) til 52 (ingen træthed))

CADENZA studiet

42 patienter blev randomiseret til at få Enjaymo (n = 22); eller placebo (n = 20) til og med uge 25.

Virkningen blev baseret på andelen af patienter, der opfyldte kriterierne for det primære endepunkt: En stigning fra *baseline* i Hgb-niveau ≥ 1.5 g/dl på tidspunktet for behandlingsvurderingen (gennemsnitsværdi fra uge 23, 25 og 26), ingen blodtransfusion fra uge 5 til og med uge 26 og ingen behandling for kuldeagglutinin syndrom udover det der var tilladt pr. protokol fra uge 5 til og med uge 26. Patienterne fik en blodtransfusion, hvis de nåede følgende hæmoglobin-tærskel: Hgb < 7 g/dl eller ved Hgb < 9 g/dl med symptomer. Behandling med rituximab alene eller i kombination med cytotoksiske midler var ikke tilladt.

Derudover blev virkningen vurderet ud fra de følgende to vigtige sekundære endepunkter: Baseret på effekten af Enjaymo på gennemsnitsændringen fra *baseline* i Hgb og FACIT-træthedsscore for at vurdere ændring i livskvalitet. Øvrige sekundære endepunkter var: Laboratoriemålinger af hæmolyse herunder gennemsnitsændringen fra *baseline* i total-bilirubin. Indsamlede understøttende virkningsdata omfattede transfusionsbrug efter fem ugers behandling.

Virkningsresultater er beskrevet i nedenstående tabel 4 og 5.

Tabel 4 – Virkningsresultater hos patienter med kuldeagglutinin syndrom i CADENZA-studiet – Part A

Parameter	Statistik	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Behandlingseffekt
Respondent^a	% (95 % CI) <i>Odds-ratio</i> (95 % CI) p-værdi	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) < 0,001
Hæmoglobin	Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> (gennemsnitlig LS [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % CI af gennemsnitlig LS	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	p-værdi			< 0,001
Gennemsnitligt antal transfusioner (uge 5 til uge 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
FACIT[†]-træthedsskala	Gennemsnit	33,66	43,15	
	Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> (gennemsnitlig LS [†])	1,91	10,83	8,93
	95 % CI af gennemsnitlig LS	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	p-værdi			< 0,001
Total-bilirubin*	Gennemsnit, µmol/l	33,95	12,12	
	Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i>	-1,83	-22,13	NC
	Antal normaliserede patienter (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

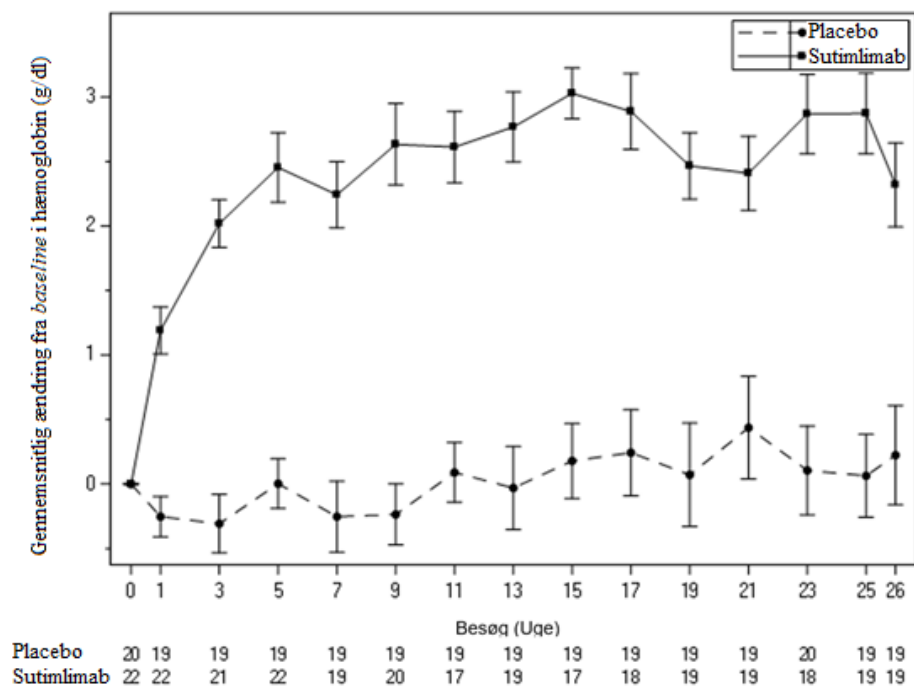
^aEn respondent blev defineret som en patient med en stigning fra *baseline* i Hgb-niveau ≥ 1.5 g/dl på tidspunktet for behandlingsvurderingen (gennemsnitsværdi fra uge 23, 25 og 26), ingen blodtransfusion fra uge 5 til og med uge 26 og ingen behandling for kuldeagglutinin syndrom udover det der var tilladt pr. protokol fra uge 5 til og med uge 26.

*N = 18 i for placebo og N = 17 for Enjaymo for bilirubindata med undtagelse af patienter med enten et positivt testresultat for Gilberts syndrom eller patienter, hos hvem der ikke var et tilgængeligt testresultat for Gilberts syndrom.

[†]LS: Mindste kvadrat, FACIT: Funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling, NC = Ikke beregnet

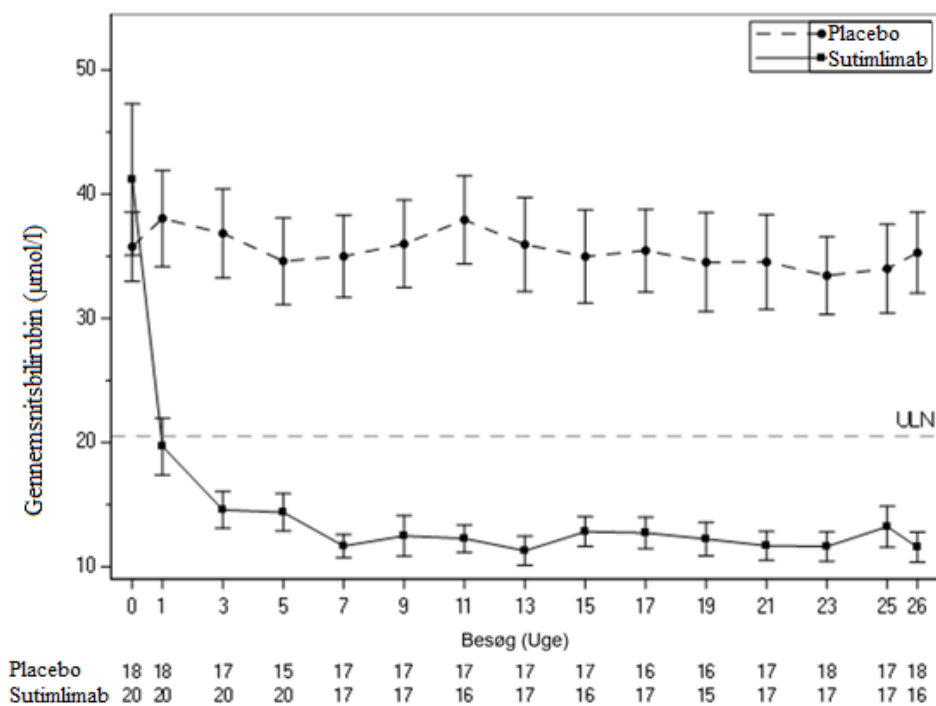
Gennemsnitsændring fra *baseline* i hæmoglobin er vist i nedenstående figur 1.

Figur 1 CADENZA-studiet Part A: Kurve over gennemsnitsændring fra *baseline* i hæmoglobin (g/dl) (+/- SE) ved besøg



Gennemsnitsbilirubin ved besøg er vist i nedenstående figur 2.

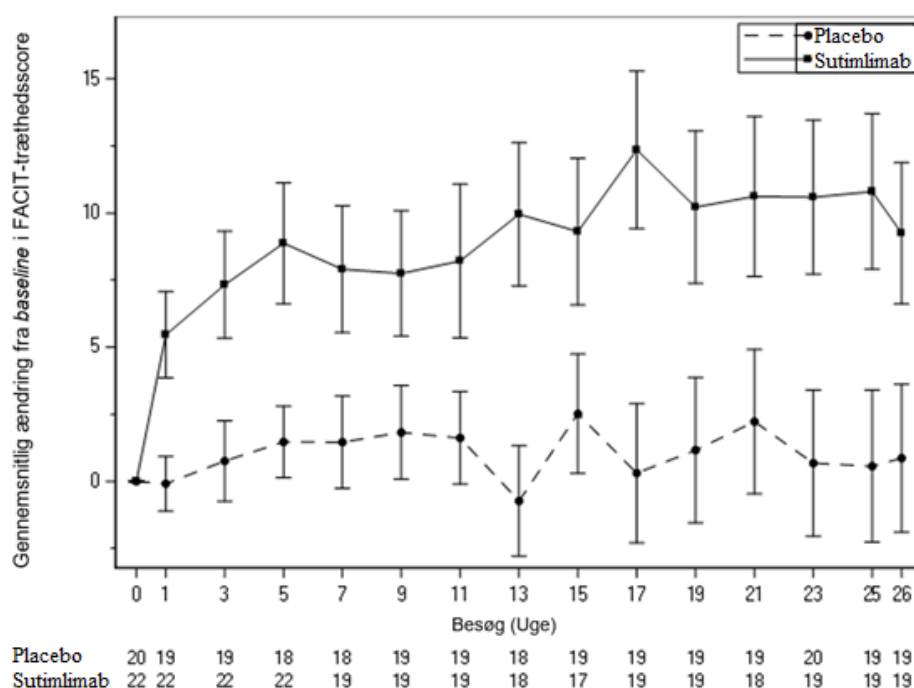
Figur 2 – CADENZA-studiet Part A: Kurve over gennemsnitsbilirubin ($\mu\text{mol/l}$) (+/- SE) ved besøg (undtaget studiepersoner med et positivt eller ukendt testresultat for Gilberts syndrom)



Sundhedsrelateret livskvalitet

Part A, stigninger i gennemsnits FACIT-træthedsscoren er vist i nedenstående figur 3.

Figur 3– CADENZA-studiet Part A: Kurve over gennemsnitsændring i FACIT-træthedsscoren (SE) ved besøg - Observeret - Fuldt analysesæt



I part B blev gennemsnitshæmoglobin-niveauer opretholdt > 11 g/dl, og der blev observeret vedvarende normalisering af gennemsnitsbilirubin-niveauer, hvilket indikerer en vedvarende reduktion i hæmolyse. Forbedringer i FACIT-træthedsscoren observeret i part A blev opretholdt.

I studiet blev tegn og symptomer på tilbagevendende hæmolyse observeret efter den sidste dosis af Enjaymo. Gennemsnitshæmoglobin, ni uger efter den sidste dosis i part B, blev reduceret med 2,41 g/dl standardafvigelse (SD: 2,21) og gennemsnitsbilirubin blev øget med 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 18,14) fra de sidste tilgængelige værdier under behandling. Gennemsnits-FACIT-træthedsscoren vendte tilbage tæt på *baseline*-niveauet ved 31,29, med en gennemsnits-SD-ændring fra *baseline* på - 1,40 (11,48).

CARDINAL-studiet

24 patienter fik administreret Enjaymo til og med uge 25.

Virkningen blev baseret på andelen af patienter, der opfyldte kriterierne for det primære endepunkt: En stigning fra *baseline* i Hgb-niveau ≥ 2 g/dl eller et Hgb-niveau ≥ 12 g/dl på tidspunktet for behandlingsvurderingen (gennemsnitsværdi fra uge 23, 25 og 26), ingen blodtransfusion fra uge 5 til og med uge 26 og ingen behandling for kuldeagglutininssyndrom udover det der var tilladt pr. protokol fra uge 5 til og med uge 26. Patienterne fik en blodtransfusion, hvis de nåede følgende hæmoglobintærskel: Hgb < 7 g/dl eller ved Hgb < 9 g/dl med symptomer. Behandling med rituximab alene eller i kombination med cytotoxiske midler var ikke tilladt.

Derudover blev virkningen vurderet ud fra følgende to vigtige sekundære endepunkter: Baseret på effekten af Enjaymo på Hgb og laboratoriemålinger af hæmolyse herunder gennemsnitsændring fra *baseline* i total-bilirubin. Ændring i livskvalitet blev vurderet som gennemsnitsændring fra *baseline* i FACIT-træthedsscoren som et sekundært endepunkt. Indsamlede understøttende virkningsdata omfattede transfusionsbrug efter fem ugers behandling.

Tabel 5 viser virkningsresultater hos patienter med kuldeagglutinin syndrom i CARDINAL-studiet.

Tabel 5 – Virkningsresultater hos patienter med kuldeagglutinin syndrom i CARDINAL-studiet – Part A

Parameter	Statistik	ENJAYMO N = 24
Respondent^a	n (%)	13 (54)
Hæmoglobin	Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> (gennemsnitlig LS [†]), g/dl 95 % CI af gennemsnitlig LS	2,60 (0,74; 4,46)
Gennemsnitligt antal transfusioner (uge 5 til uge 26)	n	0,9
Total-bilirubin*	Gennemsnit, µmol/l Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> (gennemsnitlig LS [†]) Antal normaliserede patienter (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT[†]-træthedsskala	Gennemsnit Gennemsnitsændring fra <i>baseline</i> (gennemsnitlig LS [†]) 95 % CI af gennemsnitlig LS	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aEn respondent blev defineret som en patient med en stigning fra *baseline* i Hgb-niveau ≥ 2 g/dl eller et Hgb-niveau ≥ 12 g/dl på tidspunktet for behandlingsvurderingen (gennemsnitsværdi fra uge 23, 25 og 26), ingen blodtransfusion fra uge 5 til og med uge 26 og ingen behandling for kuldeagglutinin syndrom udover det der var tilladt pr. protokol fra uge 5 til og med uge 26.

*N = 21 for bilirubindata med undtagelse af patienter med Gilberts syndrom.

[†]LS: Mindste kvadrat, ULN: Øvre normalgrænse, FACIT: Funktionel vurdering af kronisk sygdomsbehandling

I part B blev gennemsnitshæmoglobin-niveauer opretholdt > 11 g/dl, og der blev observeret vedvarende normalisering af gennemsnitsbilirubin-niveauer, hvilket indikerer en vedvarende reduktion i hæmolyse.

I studiet blev tegn og symptomer på tilbagevendende hæmolyse observeret efter den sidste dosis af Enjaymo. Gennemsnitshæmoglobin, ni uger efter den sidste dosis i part B, blev reduceret med 2,28 g/dl (SD: 1,80) og gennemsnitsbilirubin blev øget med 24,27 µmol/l (SD: 13,51) fra de sidste tilgængelige værdier under behandling. Gennemsnits-FACIT-træthedsscoren vendte tilbage mod *baseline*-niveauet med en gennemsnits-SD-ændring fra *baseline* før behandling på 1,05 (8,15).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Enjaymo i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af primær kuldeagglutinin syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre population

Størstedelen af patienterne (43/66, 65 %), herunder i de kliniske studier med Enjaymo mod kuldeagglutininssyndrom, var 65 år eller ældre. Rapporteret klinisk erfaring har ikke identificeret nogen forskelle i respons mellem patienter over 65 år og yngre patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) af sutimlimab blev karakteriseret hos 24 patienter (CARDINAL) og 42 patienter (CADENZA), som omfattede 51 patienter behandlet med 6.500 mg og 15 patienter behandlet med 7.500 mg i henhold til anbefalet dosis. De samlede eksponeringer ved *steady state* af det foreslåede doseringsregime er anført i tabel 6.

Tabel 6 - Gennemsnitlig (SD) eksponeringsparametre ved *steady state*

CARDINAL og CADENZA	Dosis (mg)	C _{min} (µg/ml)*	AUC _{ss} (µg·t/ml)*
Gennemsnitlig (SD)	6.500; (n = 51)	1.397 (721)	697.499 (256.234)
	7.500; (n = 15)	1.107 (662)	576.079 (253.776)

* Forkortelser: AUC_{ss} = arealet under kurven mellem 2 på hinanden følgende doser efter *steady state* er opnået; C_{min} = laveste koncentration ved *steady state* defineret som 1 time før administration af næste dosis

Steady state blev opnået i uge 7 efter opstart af behandlingen med sutimlimab, med akkumuleringsration på mindre end 2.

Fordeling

Fordelingsvolumenet ved *steady state* i det centrale og perifere kompartment var ca. 5,8 l hos patienter med kuldeagglutininssyndrom.

Biotransformation

Sutimlimab er et protein. Det er almindeligt anerkendt, at antistoffer metaboliseres ved nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Halveringstiden for sutimlimab er afhængig af plasmakoncentrationen. Sutimlimabs terminale elimineringshalveringstid ved *steady state* er 16 dage baseret på den totale clearance (lineær og non-lineær clearance).

Linearitet/non-linearitet

Efter enkeltdoser udviste clearance af sutimlimab et stejlt initialt fald ved doser mindre end 30 mg/kg (~ 2 g), hvilket blev dosisafhængigt ved doser mellem 60 og 100 mg/kg sutimlimab.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret kliniske forskelle i sutimlimabs farmakokinetik baseret på køn, alder, nedsat leverfunktion eller nedsat nyrefunktion. Eksponeringsniveauerne (C_{max}, C_{min} og AUC) ved *steady state* var estimeret ud fra 6.500 mg (<75 kg) og 7.500 mg (≥ 75 kg) givet på dag 0, 7 og hver 14. dag

derefter. Den populationsfarmakokinetiske analyse viste lignende eksponeringsparametre mellem kønnene med 101 mandlige og 95 kvindelige deltagere.

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste lignende eksponeringsparametre ved deltagernes racer (94 hvide, 10 sorte, 42 asiater).

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at legemsvægt og etnicitet (japansk *versus* ikke-japansk) påvirkede sutimlimabs farmakokinetik. Der blev observeret lavere eksponering hos deltagere med højere legemsvægt. Baseret på sammenligning af studier var sutimlimab AUC₀₋₁₆₈ efter 30 til 100 mg/kg op til 38 % højere hos japanske deltagere sammenlignet med ikke-japanske deltagere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Sutimlimab-koncentrationer over 100 µg/ml resulterede i maksimal CP-hæmning. Det foreslåede dosisregime resulterede i tilstrækkelig sutimlimab-eksponering ved *steady state* til at give klinisk relevant effekt på Hgb-, bilirubin- og samlede C4-niveauer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Et forstærket præ- og postnatalt udviklingsstudie (ePPND) hos cynomolgusaber viste ikke tegn på uønskede udviklingsresultater ved intravenøs administration af sutimlimab under organogenesen til og med fødslen, ved eksponeringer på ca. 2 – 3 gange AUC hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis. Der blev ikke observeret effekt på forplantningsorganerne hos cynomolgusaber i studier med gentagne doser af sutimlimab ved eksponeringer på op til ca. 4 gange den anbefalede dosis til mennesker.

Der er ikke udført dyrestudier til evaluering af sutimlimabs karcinogene potentiale.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra non-kliniske studier i cynomolgusaber.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80 (E433)
Natriumchlorid
Dibasisk natriumphosphat (E339)
Monobasisk natriumphosphat (E339)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

4 år

Opbevaring af lægemidlet efter åbning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 16 timer ved 18 °C til 25 °C eller i 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme.

Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved stuetemperatur, medmindre at åbning af hætteglas og samling i infusionsposen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter åbning af hætteglasset med lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

22 ml opløsning i hætteglas (type I glas) med en prop (butylgummi), forsegling (aluminium) og et flip-off-låg.

Hver pakning indeholder 1 eller 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Enjaymo leveres som en opløsning i et enkelt dosishætteglas og bør klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik.

Klargøring

1. Tag Enjaymo ud af køleskabet. For at mindske skumdannelse, må hætteglasset ikke omrystes.
2. Inspicér hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen er en opaliserende, farveløs til lysegul væske. Må ikke administreres, hvis det er misfarvet eller indeholder partikler.
3. Træk det beregnede volumen op fra det nødvendige antal hætteglas i henhold til den anbefalede dosis (se tabel 1) og overfør det til en tom infusionspose. Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.
4. Den klargjorte opløsning bør administreres med det samme. For opbevaringsbetingelser, se pkt. 6.3.

Administration

1. Lad infusionsopløsningen opnå stuetemperatur (18 °C – 25 °C) før administration. Se tabel 1 for infusionshastighed, se pkt. 4.2. Infusionen bør administreres over 1 – 2 timer afhængigt af patientens legemsvægt. Infusionen må kun administreres gennem et 0,22 micron filter med en polyethersulfon (PES)-membran. Der kan anvendes infusionsvarmere, men overskrid ikke en temperatur på 40 °C.
2. Infusionskateteret og slangen skal primes med doseringsopløsningen umiddelbart før infusionen og skylles umiddelbart efter afslutning af infusionen med en tilstrækkelig mængde (ca. 20 ml) natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

3. Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Enjaymo infusionsvæske, opløsning og infusionsposer lavet af di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) plastificeret polyvinylchlorid (PVC), ethylenvinylacetat (EVA) og polyolefin (PO); administrationssæt lavet af DEHP plastificeret PVC, DEHP-frit polypropylen (PP) og polyethylen (PE); og hætteglasadaptere lavet af polycarbonat (PC) og acrylonitril-butadien-styren (ABS).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/22/1687/001
EU/1/22/1687/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park, NC 27709
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstr. 50
Frankfurt am Main, 65926
Tyskland

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP,

der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

I alle de medlemslande, hvor Enjaymo markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner, som forventes at udskrive Enjaymo, har modtaget følgende uddannelsesmateriale:

- Vejledning til lægen
- Vejledning til patienten

Disse værktøjer vil formidle vigtige sikkerhedsbudskaber om den vigtige identificerede risiko for alvorlige infektioner og vigtige potentielle risiko for meningokokinfektioner.

For vejledning til lægen:

- Uddan læger i, at patienter bør være vaccinerede (i overensstemmelse med de lokale vaccinationsretningslinjer for vaccinebrug hos patienter med vedvarende komplementmangel) før behandlingsstart med Enjaymo.
- Anbefal overvågning under behandling for tidligere tegn og symptomer på infektion.
- Anbefal individuel patientrådgivning.

For vejledning til patienter:

- Øg bevidstheden om øget risiko for infektioner og behovet for vaccination.
- Øg bevidstheden om tidligere tegn og symptomer på infektioner og behovet for straks at søge lægehjælp, hvis de opstår.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning
sutimlimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas á 22 ml indeholder 1.100 mg sutimlimab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Polysorbat 80 (E433), natriumchlorid, dibasisk natriumphosphat (E339), monobasisk natriumphosphat (E339), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

50 mg/ml

1 hætteglas.

6 hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1687/001
EU/1/22/1687/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**INDRE ETIKET: HÆTTEGLAS/GLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvæske
sutimlimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas á 22 ml indeholder 1.100 mg sutimlimab

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Polysorbat 80 (E433), natriumchlorid, dibasisk natriumphosphat (E339), monobasisk natriumphosphat (E339), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
50 mg/ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

i.v.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Recordati Rare Diseases

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvæske, opløsning sutimlimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Enjaymo
3. Sådan vil du få Enjaymo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Enjaymo indeholder det aktive stof sutimlimab og tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer.

Kuldeagglutininssyndrom (CAD, Cold Agglutinin Disease) er en sjælden blodsygdom, som medfører at visse antistoffer i immunsystemet binder sig til de røde blodlegemer. Dette forårsager en nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi) ved aktivering af den klassiske komplementaktiveringsvej (en del af immunforsvarssystemet). Enjaymo blokerer aktiveringen af denne del af immunforsvaret.

Enjaymo anvendes til behandling af hæmolytisk anæmi hos voksne, som har kuldeagglutininssyndrom. Det reducerer blodmangel (anæmi) og mindsker træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Enjaymo

Du må ikke få Enjaymo

- hvis du er allergisk over for sutimlimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Enjaymo (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får Enjaymo.

Infektioner

Fortæl det til lægen, hvis du har en infektion, herunder en vedvarende infektion såsom hiv, hepatitis B eller hepatitis C, eller hvis du har en nedsat evne til at bekæmpe infektioner.

Vaccinationer

Kontakt din læge for at få bekræftet, at du er tilstrækkeligt vaccineret, og også har fået meningokok- og streptokokvacciner.

Det anbefales, at du er vaccineret mindst 2 uger før, du påbegynder behandlingen med Enjaymo. Vær også opmærksom på, at vaccination ikke altid forhindrer, at du får disse typer infektioner. Kontakt straks lægen, hvis der opstår tegn på infektion. Se punkt 4 "Bivirkninger".

Overfølsomhedsreaktioner

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever tegn og symptomer på en overfølsomhedsreaktion under eller efter, du har fået dette lægemiddel. Symptomerne kan ses i punkt 4 "Bivirkninger".

Infusionsrelaterede reaktioner

Du kan få infusionsrelaterede reaktioner under infusionen eller umiddelbart efter infusionen. Fortæl det straks til din sundhedsperson, hvis du får symptomer forbundet med Enjaymo-infusionen. Symptomerne kan ses i punkt 4 "Bivirkninger".

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Fortæl det til lægen, hvis du har en autoimmun sygdom såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), som også er kendt som lupus. Søg lægehjælp, hvis du udvikler symptomer på SLE såsom ledsmerter eller hævelse, udslæt på kinderne og næsen eller uforklarlig feber.

Børn og unge

Enjaymo bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da kuldeagglutininssyndrom normalt ikke forekommer i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Enjaymo

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Det vides ikke, om Enjaymo kan påvirke dit ufødte barn.

Hvis du er gravid, bør du kun få Enjaymo, hvis din læge tydeligt har anbefalet dig det.

Amning

Det er ukendt, om Enjaymo udskilles i human mælk. Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du tale med din læge før du bruger dette lægemiddel. Du og din læge skal beslutte, om du bør amme eller om du vil få Enjaymo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Enjaymo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg pr. ml eller 77 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 3,85 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få Enjaymo

Du vil få Enjaymo af en sundhedsperson. Det gives som en infusion (drop) i en vene (intravenøst). Din dosis er baseret på din kropsvægt.

Infusionen tager normalt 1 til 2 timer. Efter hver infusion vil du blive overvåget for allergiske reaktioner: Efter den første infusion vil du blive overvåget i mindst 2 timer. Efter de efterfølgende infusioner bliver du overvåget i mindst 1 time.

Du vil normalt få:

- en startdosis af Enjaymo
- en dosis af Enjaymo en uge senere
- derefter vil du begynde at få Enjaymo hver 2. uge

Hjemmeinfusion

- Du vil få Enjaymo på hospitalet eller ambulant på en klinik i mindst 3 måneder.
- Efterfølgende vil lægen overveje, om du kan få infusionen af Enjaymo derhjemme.
- Hjemmeinfusion vil blive udført af en sundhedsperson.

Hvis du har fået for meget Enjaymo

Enjaymo gives af en sundhedsperson. Hvis du har mistanke om, at du ved et uheld har fået en højere dosis af Enjaymo end ordineret, skal du kontakte lægen og spørge om råd.

Hvis du har glemt at få Enjaymo

Hvis du glemmer en aftale, hvor du skal modtage Enjaymo, skal du straks kontakte din læge, for at aftale en ny tid til din infusion.

Hvis du holder op med at få Enjaymo

Virkningen af Enjaymo vil aftage efter afslutningen af behandlingen. Hvis du holder op med at få Enjaymo, bør din læge overvåge dig nøje for at holde øje med om tegn eller symptomer, der tyder på kuldeagglutinin syndrom, vender tilbage. Symptomerne er forårsaget af nedbrydning af dine røde blodlegemer og kan omfatte træthed, åndenød, hurtig puls eller mørk urin.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du skal straks fortælle det til sundhedspersonalet, som giver dig Enjaymo, hvis du oplever tegn på en overfølsomhedsreaktion under eller efter, du har fået dette lægemiddel. Sådanne tegn kunne være:

- åndedrætsbesvær eller synkebesvær
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals
- kraftig kløe med rødt udslæt eller knopper
- fornemmelse af at besvime.

Hvis du oplever nogen af ovenstående symptomer under infusionen, skal infusionen straks stoppes.

Du skal straks fortælle det til sundhedspersonalet, som giver dig Enjaymo, hvis du oplever tegn på en infusionsrelateret reaktion efter, du har fået dette lægemiddel. Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Sådanne tegn kunne være:

- kvalme
- rødmen og varmekølehed
- hovedpine
- åndenød
- hurtig puls.

Du skal du straks fortælle det til lægen, hvis du får symptomer eller tegn på en infektion, så som:

- feber med eller uden udslæt, kulderystelser, influenzalignende symptomer, hoste/ånderætsbesvær, hovedpine med kvalme, opkastning, nakkestivhed, stivhed i ryggen, forvirring, lysfølsomme øjne, smerter ved vandladningen eller øget vandladning.
- infektioner: Urinveje, øvre luftveje, mave og tarm, almindelig forkølelse, løbenæse er meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer).
- infektioner: Nedre luftveje, urinveje, herpes infektion er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- højt blodtryk
- dårlig cirkulation med misfarvning af huden på hænder og fødder som reaktion på kulde og stress (Raynauds fænomen, akrocyanose)
- mavesmerter
- kvalme.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- infusionsrelaterede reaktioner
- feber
- kuldefølelse
- svimmelhed
- aura (forbigående synsforstyrrelser, føleforstyrrelser og/eller taleforstyrrelser i forbindelse med hovedpine)
- lavt blodtryk
- diarré
- ubehag i maven
- mundsår (aftøst mavesår)
- ubehag i brystet
- kløe.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Enjaymo må ikke smides i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Din sundhedsperson er ansvarlig for korrekt bortskaffelse af medicinrester. Dette er af hensyn til miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enjaymo indeholder:

- Aktivt stof: sutimlimab. Hvert 22 ml hætteglas indeholder 1.100 mg sutimlimab.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 80 (E433), natriumchlorid, dibasisk natriumphosphat (E339), monobasisk natriumphosphat (E339) og vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel indeholder natrium (se punkt 2 "Enjaymo indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Enjaymo er en opaliserende, farveløs til lysegul opløsning til infusion, der stort set er fri for partikler.

Hver pakning indeholder 1 eller 6 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Frankrig

Fremstiller

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstr. 50

Frankfurt am Main, 65926

Tyskland

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre hjemmesider om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Klargøring

Enjaymo leveres som en opløsning i et enkelt dosishætteglas og bør klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik.

1. Tag Enjaymo ud af køleskabet. For at mindske skumdannelse, må hætteglasset ikke omrystes.
2. Inspicér hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen er en opaliserende og farveløs til lysegul væske. Må ikke administreres, hvis det er misfarvet eller indeholder partikler.
3. Træk det beregnede volumen op fra det nødvendige antal hætteglas i henhold til den anbefalede dosis (se tabel 1) og overfør det til en tom infusionspose. Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.
4. Den klargjorte opløsning bør administreres straks.

Administration

1. Lad infusionsopløsningen opnå stuetemperatur (18 °C – 25 °C) før administration. Se tabel 1 for infusionshastighed. Infusionen bør administreres over 1 – 2 timer afhængigt af patientens legemsvægt. Infusion må kun administreres gennem et 0,22 micron filter med en polyethersulfon (PES)-membran. Der kan anvendes infusionsvarmere, men overskrid ikke en temperatur på 40 °C.
2. Infusionskateteret og slangen skal primes med doseringsopløsningen umiddelbart før infusionen og skylles umiddelbart efter afslutning af infusionen med en tilstrækkelig mængde (ca. 20 ml) natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
3. Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Enjaymo infusionsvæske, opløsning og infusionsposer lavet af di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) plastificeret polyvinylchlorid (PVC), ethylvinylacetat (EVA) og polyolefin (PO); administrationssæt lavet af DEHP plastificeret PVC, DEHP-frit polypropylen (PP) og polyethylen (PE); og hætteglasadapters lavet af polycarbonat (PC) og acrylonitril-butadien-styren (ABS).

Tabel 1 - Tabel over infusionsreferencer

Legemsvægt interval	Dosis (mg)	Antal hætteglas	Volumen (ml)	Maksimal infusionshastighed
Mere end eller lig med 39 kg til mindre end 75 kg	6.500	6	130	130 ml/time
75 kg eller derover	7.500	7	150	150 ml/time

Opbevaringsbetingelser

Uåbnet hætteglas

- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter åbning

- Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 16 timer ved 18 °C til 25 °C eller i 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme.
- Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 8 timer ved stuetemperatur, medmindre at åbning af hætteglas og samling i infusionsposen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Hjemmeinfusioner

Hjemmeinfusioner bør udføres af en sundhedsperson.

Beslutningen om hjemmeinfusion bør være baseret på patientens individuelle kliniske karakteristika og patientens individuelle behov. Omstilling af infusionen fra kliniske omgivelser til hjemmeadministration indebærer, at det sikres, at passende infrastruktur og ressourcer er på plads og i overensstemmelse med den behandlende læges instrukser. Hjemmeinfusion af Enjaymo kan overvejes til patienter, som har tolereret deres infusion godt i klinikken, og som ikke har haft infusionsrelaterede reaktioner. En patients underliggende komorbiditeter og evne til at overholde kravene til hjemmeinfusion skal tages i betragtning, når det vurderes om patienten er egnet til at få hjemmeinfusioner. Derudover bør følgende kriterier overvejes:

- Patienten må ikke have nogen eksisterende lidelser, som efter lægens vurdering kan udsætte patienten for en større risiko, når infusionen administreres i hjemmet frem for i klinikken. Der bør foretages en grundig vurdering, før opstart af hjemmeinfusion, for at sikre, at patienten er medicinsk stabil.
- Patienten skal have modtaget vellykkede infusioner med Enjaymo i klinikken (hospitalet eller ambulant) i mindst 3 måneder under opsyn af en læge eller en anden sundhedsperson, der har erfaring med behandlingen af patienter med kuldeagglutinin syndrom.
- Patienten skal være indforstået med og i stand til at følge procedureerne for hjemmeinfusioner og den behandlende læges eller sundhedspersons anbefalinger.
- Sundhedspersonen, der administrerer hjemmeinfusionen, bør være tilgængelig under hele hjemmeinfusionen og i mindst 1 time efter infusionen.

Hvis patienten oplever bivirkninger under hjemmeinfusionen, bør infusionsprocessen straks stoppes, der bør opstartes passende medicinsk behandling og den behandlende læge bør underrettes. I sådanne tilfælde bør den behandlende læge beslutte, om efterfølgende infusioner bør finde sted og i så fald, om infusionerne bør administreres på et hospital eller under opsyn i ambulante omgivelser.