

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енјаумо 50 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 50 mg сутимлимаб (sutimlimab)*.

Един флакон съдържа 1 100 mg сутимлимаб в 22 ml

* Сутимлимаб е моноклонално антитяло (mAb) на имуноглобулин G4 (IgG4), произведено в клетки на яйчниците на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Натрий (3,5 mg на ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Опалесциращ, безцветен до бледо жълт разтвор, по същество без видими частици, с рН приблизително 6,1 и осмолалитет 268-312 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Енјаумо е показан за лечение на хемолитична анемия при възрастни пациенти със студовоаглутиновинов болест (cold agglutinin disease, CAD).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Енјаумо трябва да се прилага от медицински специалист и под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични заболявания.

Дозировка

Пациентите трябва да бъдат ваксинирани в съответствие с най-актуалните местни препоръки за пациенти с персистиращ дефицит на комплемента (вж. раздел 4.4).

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло. За пациенти с тегло от 39 kg до по-малко от 75 kg, препоръчителната доза е 6 500 mg, а за пациенти с тегло 75 kg или повече, препоръчителната доза е 7 500 mg. Прилагайте Енјаумо интравенозно седмично през първите две седмици, с приложение на всеки две седмици след това. Енјаумо трябва да се прилага в препоръчаните времеви точки на режима на дозиране или в рамките на два дни от тези времеви точки. (вж. точка 4.4). Енјаумо е предназначен за продължителна употреба като хронична терапия, освен ако прекратяването на приема на Енјаумо не е клинично показано.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне доза, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро. Ако продължителността след последната доза надвишава 17 дни, терапията трябва да се възобнови със седмични приложения през първите две седмици, последвани от прилагане на всеки две седмици след това.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с САД на възраст 65 и повече години (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Няма приложима употреба на Енјапто при деца <18 години при лечението на САД.

Начин на приложение

Енјапто е само за интравенозна инфузия. Не прилагайте интравенозно като болус инжекция. За указанията относно приготвянето и приложението вижте точка 6.6.

След приготвянето, инфузионният разтвор Енјапто трябва да се приложи интравенозно със скорост на инфузията, представена в Таблица 1.

Таблица 1 - Референтна таблица за инфузия

Диапазон на телесното тегло	Доза (mg)	Брой необходими флакони	Обем (ml)	Максимална скорост на инфузията
По-голямо или равно на 39 kg до по-малко от 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg или повече	7 500	7	150	150 ml/h

Пациенти със сърдечно-белодробно заболяване могат да получат инфузията за 120 минути.

Ако се появи нежелана реакция по време на приложението на Енјапто, инфузията може да бъде забавена или спряна по преценка на лекаря. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, прекратете Енјапто и започнете подходящо лечение. Наблюдавайте пациента най-малко два часа след приключване на първоначалната инфузия за признаци или симптоми на реакция, свързана с инфузията и/или реакция на свръхчувствителност. Наблюдавайте пациента в продължение на един час след приключване на следващите инфузии за признаци или симптоми на реакция, свързана с инфузията.

Инфузия в домашни условия

Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват от медицински специалист. Решението да се има предвид инфузия в домашни условия трябва да се основава на индивидуалните клинични характеристики на пациента и индивидуалните му нужди. Преминаването на инфузията от клинично заведение към домашно приложение включва осигуряване на адекватна инфраструктура и ресурси на място, които са в съответствие с

предписанията на лекуващия лекар. Инфузията на Енјаумо в домашни условия може да се обмисли за пациенти, които са понесли добре инфузията си в клинично заведение и не са имали реакции, свързани с инфузията. Основните съпътстващи заболявания на пациента и способността му да се придържа към изискванията за инфузия в домашни условия трябва да се вземат предвид при оценката на пациента за съответствие с критериите за получаване на инфузия в домашни условия. Освен това трябва да се вземат предвид следните критерии:

- Пациентът не трябва да има продължаващо съпътстващо заболяване, което според мнението на лекаря може да го изложи на по-голям риск, когато получава инфузия в домашни условия, а не в клиниката. Преди започване на инфузията в домашни условия трябва да се извърши цялостна оценка, за да се гарантира, че пациентът е медицински стабилен.
- Пациентът трябва да е получил успешно инфузия на Енјаумо в клинична среда (болница или амбулаторно) за поне три месеца под наблюдението на лекар или болногледач с опит в лечението на пациенти с САД.
- Пациентът трябва да желае и да може да спазва процедурите за инфузия в домашни условия и препоръките на лекуващия лекар или болногледача.
- Медицинският специалист, прилагащ инфузията в домашни условия, трябва да бъде на разположение през цялото време по време на инфузия в домашни условия и поне 1 час след инфузията.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, процесът на инфузия трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо медицинско лечение (вж. точка 4.4) и да се уведоми лекуващият лекар. В такива случаи лекуващият лекар трябва да реши дали трябва да се извършат последващи инфузии и ако е така, дали инфузиите трябва да се прилагат в болнична или извънболнична среда под наблюдение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Енјаумо таргетира класическия път на комплемента (complement pathway, CP), като се свързва специфично с комплементен протеинов компонент 1, s субкомпонент (C1s), предотвратявайки разцепването на комплементен протеин C4. Въпреки че лектинът и алтернативните пътища остават незасегнати, пациентите може да имат повишена чувствителност към сериозни инфекции, особено инфекции, причинени от капсулирани бактерии като *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани срещу капсулирани бактерии преди започване на лечението с Енјаумо, моля, вижте "Ваксинации" по-долу.

При клинични проучвания с САД се съобщава за сериозни инфекции, включително сепсис, при пациенти, лекувани с Енјаумо (вж. точка 4.8). Енјаумо не трябва да се прилага при пациенти с активни, сериозни инфекции. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за ранни признаци и симптоми на инфекции и да бъдат информирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят такива симптоми.

Пациенти с вирусен хепатит и ХИВ са изключени от клиничните проучвания. Преди и по време на лечението пациентите трябва да уведомят лекуващия си лекар, ако са диагностицирани с хепатит В, хепатит С или ХИВ инфекция. Бъдете предпазливи при лечението на пациенти с анамнеза за хепатит В, хепатит С или ХИВ инфекция.

Ваксинации

Ваксинирайте пациентите в съответствие с най-актуалните местни препоръки за пациенти с персистиращ дефицит на комплемента, включително менингококови и стрептококови ваксини. Реваксинирайте пациентите в съответствие с местните препоръки.

Имунизирайте пациенти без анамнеза за ваксинация срещу капсулирани бактерии най-малко 2 седмици преди получаване на първата доза Енјаумо. Ако е показана спешна терапия с Енјаумо при неваксиниран пациент, приложете ваксина(и) възможно най-скоро. Ползите и рисковете от антибиотичната профилактика за предотвратяване на инфекции при пациенти, получаващи Енјаумо, не са установени.

Реакции на свръхчувствителност

Както при други протеинови продукти, приложението на Енјаумо може да доведе до реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия. При клинични проучвания не са наблюдавани сериозни реакции на свръхчувствителност с Енјаумо. Ако се появят реакции на свръхчувствителност, прекратете Енјаумо и започнете подходящо лечение.

Реакции, свързани с инфузията

Прилагането на Енјаумо може да доведе до реакции, свързани с инфузията по време на инфузията или непосредствено след инфузията (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за реакции, свързани с инфузията, прекъснете инфузията, ако възникне реакция и започнете подходящо лечение.

Системен лупус еритематодес (СЛЕ)

Хората с наследствен дефицит на класическия път на активиране на комплемента са изложени на по-висок риск от развитие на СЛЕ. Пациентите със СЛЕ са изключени от клиничните проучвания с Енјаумо. Пациентите, лекувани с Енјаумо, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на СЛЕ и оценени по подходящ начин. Използвайте Енјаумо с повишено внимание при пациенти със СЛЕ или такива, които развиват признаци и симптоми на СЛЕ.

Наблюдение за прояви на CAD след спиране на Енјаумо

Ефектът върху хемолизата отслабва след края на лечението. Поради това, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хемолиза в случай на прекратяване на терапията. Ако е подходящо, обмислете за възобновяване на лечението с Енјаумо, ако след прекратяване се появят признаци и симптоми на хемолиза.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg на ml или 77 mg натрий на флакон, еквивалентни на 3,85 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Енјаумо е малко вероятен кандидат за медиран от цитохром P450 взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“, тъй като е рекомбинантен човешки протеин. Взаимодействието на сутимлимаб със субстрати на CYP не е проучено. Сутимлимаб обаче намалява нивата на провъзпалителни цитокини при пациенти, като IL-6, за който е известно, че потиска експресията на специфични чернодробни ензими CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4). Поради това трябва да се подхожда с повишено внимание при започване или преустановяване на лечението със сутимлимаб при

пациенти, получаващи също субстрати на CYP450 3A4, 1A2, 2C9 или 2C19, особено тези с тесен терапевтичен индекс (като варфарин, карбамазепин, фенитоин и теофилин), и дозите се коригират, ако е необходимо.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма налични данни за употреба на сутимлимаб от бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Известно е, че човешките IgG антитела преминават през плацентарната бариера; следователно, сутимлимаб може да се предаде от майката на развиващия се фетус.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на сутимлимаб по време на бременност. Сутимлимаб трябва да се прилага по време на бременност само ако е категорично показан.

Кърмене

Известно е, че човешките IgG се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като скоро след това намаляват до ниски концентрации; следователно не може да се изключи риск за кърмачето през този кратък период. Не е известно дали сутимлимаб или негови метаболити се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати/да не се премине към терапията със сутимлимаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на сутимлимаб върху мъжкия и женския фертилитет не са проучвани при животни. При проучвания с многократно прилагане на сутимлимаб при експозиции до приблизително 4 пъти препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи при маймуни циномогус.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Енјаумо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции с Енјаумо в клиничните проучвания CADENZA и CARDINAL са главоболие, хипертония, инфекция на пикочните пътища, инфекция на дихателните пътища, назофарингит, гадене, коремна болка, реакции, свързани с инфузията и цианоза (съобщена като акроцианоза)

Табличен списък на нежеланите реакции

Оценката на безопасността на Енјаумо при пациенти с CAD е била основно въз основа на данни от 66 пациенти, които са участвали в рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (CADENZA) и в открито проучване с едно рамо (CARDINAL).

Изброени съответно в Таблица 2 са нежеланите реакции, наблюдавани в проучванията CADENZA и CARDINAL, представени по системно-органи класове и честота, като се

използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред на сериозността.

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции в проучванията CADENZA и CARDINAL

MedDRA системно-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища Цистит Инфекция на горните дихателни пътища ^a Назофарингит ^b Гастроентерит Ринит	Инфекция на долните дихателни пътища ^b Уросепсис Инфекция на пикочните пътища, причинена от <i>Escherichia</i> Бактериална инфекция на пикочните пътища Бактериален цистит Орален херпес Херпес симплекс вiremия Херпес зостер Херпес симплекс
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Повишена температура ^c Усещане за студено ^c Реакции, свързани с инфузията ^c
Нарушения на нервната система	Главоболие	Аура ^c Замаяност ^{e*}
Съдови нарушения	Хипертония ^г Цианоза (съобщена като акроцианоза) Синдром на Raynaud	Хипотония ^{e*} Стрессова кардиомиопатия ^{e*}
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^d Гадене	Диария ^c Диспепсия ^c Афтозна язва ^c
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Дискомфорт в областта на гръдния кош ^{e*}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж ^{e*}

^a**Инфекция на горните дихателни пътища:** инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, и вирусна инфекция на горните дихателни пътища

^b**Назофарингит:** назофарингит, фарингит

^b**Инфекция на долните дихателни пътища:** пневмония, причинена от *Klebsiella*, COVID-19 пневмония, инфекции на долните дихателни пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, инфекция на дихателните пътища, пневмония

^г**Хипертония:** хипертония, повишено кръвно налягане, есенциална хипертония, хипертонична криза, хипертония на бялата престилка

^d**Коремна болка:** болка в корема, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема, чувствителност на корема

^c**Реакции, свързани с инфузията:** Всички, възникнали в рамките на 24 часа от началото на инфузията на Епјаумо. *В таблицата са включени събития, предполагащи реакции на свръхчувствителност

Сериозни инфекции

От 66 пациенти, участвали в проучванията CADENZA и CARDINAL, сериозни инфекции са докладвани при 10 (15,2%) пациенти. Сериозните инфекции, изброени в таблицата за нежелани реакции, са инфекция на дихателните пътища [пневмония, причинена от *Klebsiella* (n=1), инфекция на дихателните пътища (n=1), COVID-19 пневмония (n=1)], инфекция на пикочните пътища [уросепсис (n=1), инфекция на пикочните пътища (n=1), бактериална инфекция на пикочните пътища (n=1)], херпес зостер (n=1). Сутимлимаб е прекратен при един пациент поради сериозна инфекция с *Klebsiella pneumoniae* с фатален изход. Не са докладвани други случаи на инфекции с фатален изход. Вижте точка 4.4 за информация относно препоръките за ваксинация при сериозни инфекции и за наблюдение на ранните признаци и симптоми на инфекции.

Имуногенност

Имуногенността на сутимлимаб е оценена при пациенти с САД в проучванията CARDINAL и CADENZA в началото, по време на периода на лечение и в края на лечението (26-та седмица). Двама от 24-те пациенти (8,3 %), включени в проучването CARDINAL, които са получили поне една доза сутимлимаб, са развили антилекарствени антитела (ADAs), възникнали при лечението. В CADENZA 6 от 42 пациенти, лекувани със сутимлимаб (14,3%), са развили ADAs, възникнали при лечението. Тези ADAs са преходни по природа с нисък титър и не са свързани с промени във фармакокинетичния профил, клиничния отговор или нежеланите събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При пациенти с предозиране се препоръчва незабавно прекъсване на инфузията и внимателно наблюдение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA55

Механизъм на действие

Сутимлимаб е IgG, подклас 4 (IgG4) моноклонално антитяло (mAb), което инхибира класическия път на комплемента (CP) и специфично се свързва с комплементен протеинов компонент 1, s подкомпонент (C1s), серинова протеаза, която разцепва C4. Активността на лектина и алтернативните пътища на комплемента не се инхибират от сутимлимаб. Инхибирането на класическия комплементен път на ниво C1s предотвратява отлагането на комплемент опсонини на повърхността на червените кръвни клетки, което води до инхибиране на хемолизата при пациенти с САД, предотвратява генерирането на провъзпалителни анафилатоксини C3a и C5a и надолу по веригата терминален комплементен комплекс C5b-9.

Клинична ефикасност и безопасност

Над 90 % инхибиране на CP се наблюдава скоро след първата инфузия на Енјаумо и нивата на С4 се възстановяват до нормални нива (0,2 g/l) при пациенти с САД в рамките на една седмица след първата доза Енјаумо.

Безопасността и ефикасността на Енјаумо при пациенти със студовоаглутиновинова болест (cold agglutinin disease, CAD) са оценени във фаза 3 на рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (CADENZA) при 42 пациенти (n=22 на Енјаумо и n=20 на плацебо) и във фаза 3 на отворено, еднораменно проучване (CARDINAL) при 24 пациенти с продължителност от 26 седмици. След приключване на шестмесечните терапевтични периоди (част А), пациентите и в двете проучвания продължават да получават Енјаумо в дългосрочна фаза на продължение за оценка на безопасността и дълготрайността на отговора (част Б) за още 12 месеца (CADENZA) и 24 месеца (CARDINAL) след излизането на последния пациент от част А. И двете проучвания включват 9-седмично проследяване след последната доза Енјаумо. Ключови включващи критерии са изходно ниво на хемоглобина (Hgb) ≤ 10 g/dl и активна хемоллиза с ниво на билирубин над нормалния референтен диапазон. Пациентите със студовоаглутинов синдром (cold agglutinin syndrome, CAS) са били изключени. Пациентите в проучването CADENZA не са имали анамнеза за кръвопреливане в рамките на 6 месеца или повече от едно кръвопреливане през 12-те месеца преди включване в проучването, докато пациентите, включени в проучването CARDINAL, са имали анамнеза за поне едно документирано кръвопреливане в рамките на 6 месеца преди записването в изпитването. На пациентите са прилагани 6 500 при за 39- < 75 kg или 7 500 mg Енјаумо при ≥ 75 kg интравенозно за приблизително 60 минути на ден 0, ден 7 и на всеки 14 дни след това. Основните изходни характеристики на изследваната популация са обобщени в Таблица 3 по-долу.

Таблица 3 - Изходни характеристики на пациентите, включени в клиничните проучвания

Параметър	Статистика	CADENZA		CARDINAL
		Плацебо N= 20	Енјаумо N=22	Енјаумо N=24
Възраст	Средно Мин., Макс.	68,2 51,83	65,3 46,88	71,3 55,85
Пол	n (%)			
Мъж		4 (20,0)	(22,7)	9 (37,5)
Жена		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Телесно тегло	Средно, kg Мин., Макс.	64.9 48,95	66.8 39,100	67,8 40,112
Хемоглобин	Средно, g/dl	9,33	9,15	8,59
Билирубин (общ)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 X UNL [†])	41,17 (2 X UNL [†])	53,26 (2.6 \times UNL [†])
Анамнеза за кръвопреливанията	Среден брой кръвопреливания (диапазон)			
В рамките на последните 6 месеца		0	0	3,2 (1,19)
В рамките на последните 12 месеца		0	0.14 (0, 1)	4,8 (1,23)

Параметър	Статистика	CADENZA		CARDINAL
		Плацебо N= 20	Енјаумо N=22	Енјаумо N=24
FACIT [†] - Скала на умората	Средно	32,99	31,67	32,5

*N=21 в CARDINAL; Плацебо N=18 и Енјаумо N= 20 в CADENZA, за данни за билирубина, с изключение на пациенти с положителен или никакъв наличен резултат от теста за синдрома на Gilbert.

[†]ULN: Горна граница на нормата, FACIT: Функционална оценка на терапията за хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) (FACIT-умората се измерва по скала от 0 (най-лоша умора) до 52 (без умора)

Проучване CADENZA

Четиридесет и двама пациенти са рандомизирани да получават Енјаумо (n=22) или плацебо (n=20) до седмица 25.

Ефикасността се базира на дела на пациентите, които отговарят на критериите за първична крайна точка: увеличение спрямо изходното ниво на Hgb $\geq 1,5$ g/dl във времевата точка за оценка на лечението (средна стойност от седмици 23, 25 и 26), без кръвопреливане от 5-та до 26-та седмица и без лечение за CAD извън разрешеното по протокол от 5-та до 26-та седмица. Пациентите са получили кръвопреливане, ако са достигнали следния праг на хемоглобина: Hgb < 7 g/dl или за Hgb < 9 g/dl със симптоми. Забранените терапии са включвали ритуксимаб самостоятелно или в комбинация с цитотоксични средства.

Ефикасността е била допълнително оценена чрез следните две ключови вторични крайни точки: въз основа на ефекта на Енјаумо върху средната промяна спрямо изходното ниво на Hgb и FACIT-скала за умора за оценка на промяната в качеството на живот. Допълнителни вторични крайни точки са: лабораторни измервания за хемолиза, включително средна промяна спрямо изходното ниво на общия билирубин. Събраните данни, подкрепящи ефикасността включват използването на кръвопреливане след петседмично лечение.

Резултатите за ефикасността са описани в таблици 4 и 5 по-долу.

Таблица 4 - Резултати за ефикасността при пациенти с CAD в проучването CADENZA - Част А

Параметър	Статистика	Плацебо N=20	Енјаумо N=22	Ефект от лечението
Пациент с отговор (респондент) ^a	% (95 % CI)	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	
	Степен на вероятност (95 % CI) p стойност			15,94 (2,88,88,04) <0.001

Параметър	Статистика	Плацебо N=20	Енјаумо N=22	Ефект от лечението
Хемоглобин	Средна промяна спрямо изходното ниво (LS [†] средно), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % CI от LS средно	(-0,5, 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	р стойност			<0.001
Среден брой кръвопреливания (от седмица 5 до седмица 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
FACIT [†] - скала на умората	Средно	33,66	43,15	
	Средна промяна спрямо изходното ниво (LS [†] средно)	1,91	10,83	8,93
	95 % CI от LS средно	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)
	р стойност			<0,001
Общ билирубин [*]	Средно, $\mu\text{mol/l}$	33,95	12,12	
	Средна промяна спрямо изходното ниво	-1,83	-22,13	NC
	Брой пациенти с нормализирани показатели (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

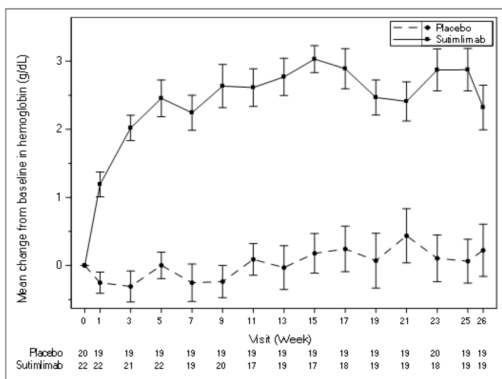
^aПациент с отговор (респондент) е дефиниран като пациент, при когото нивото на Hgb се е повишило спрямо изходното ниво $\geq 1,5$ g/dl в момента на оценка на лечението (средна стойност от седмици 23, 25 и 26), без кръвопреливане от седмица 5 до седмица 26 и без лечение за САД извън разрешеното по протокол от седмица 5 до седмица 26.

*N=18 за плацебо и N=17 за Енјаумо, при данни за билирубина, изключващи пациенти с положителен или липсващ резултат от тест за синдрома на Жилбер

[†]LS: Най-малък квадрат (Least Square), FACIT: Функционална оценка на терапията за хронични заболявания, NC= Не е изчислено (Not calculated)

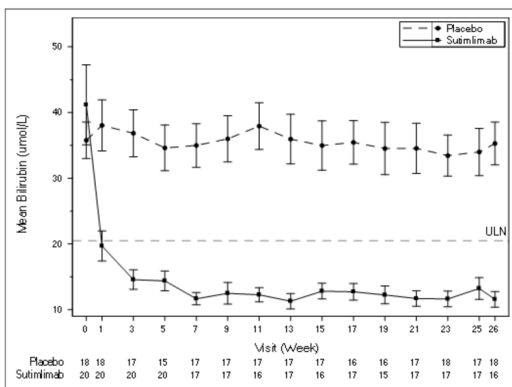
Средното изменение на хемоглобина (Hgb) спрямо изходното ниво е показано на фигура 1 по-долу.

Фигура 1 - Проучване CADENZA Част А: Графика на средната промяна спрямо изходното ниво на хемоглобина (g/dl) (+/- SE) по посещения



Средните нива на билирубина по посещения са показани на Фигура 2 по-долу.

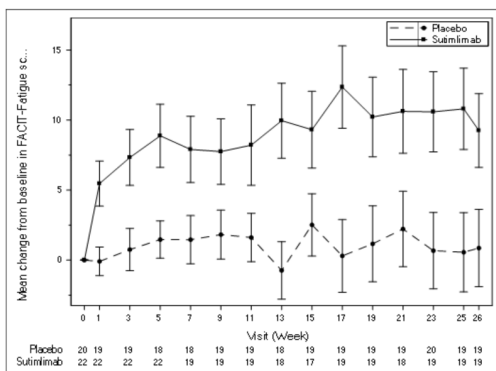
Фигура 2 - Проучване CADENZA Част А: Графика на средния билирубин ($\mu\text{mol/l}$) (+/- SE) по посещения (с изключение на субектите с положителни или неизвестни резултати от теста за синдрома на Жилбер)



Качество на живот, свързано със здравето

В част А, нарастването на средните скорове по FACIT-скалата на умора е представено на Фигура 3 по-долу.

Фигура 3 - Проучване CADENZA Част А: Графика на средната промяна в оценката на умората по FACIT (SE) по посещения - наблюдавани цялата анализирана група



В част Б, средните нива на хемоглобина се поддържат >11 g/dl и се наблюдава устойчиво нормализиране на средните нива на билирубина, което показва продължително намаляване на хемолизата. Подобренията в скората по FACIT-скалата на умора, наблюдавани в част А, се запазват.

След последната доза Епјапто, в проучването са наблюдавани признаци и симптоми на рецидивираща хемолиза. Средният хемоглобин, девет седмици след последната доза в част Б,

намалява с 2,41 g/dl стандартно отклонение (SD: 2,21), а средният билирубин се повишава с 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 18,14) от последните налични стойности по време на лечението. Средният скор по FACIT-скалата на умора се връща до близки до изходните нива при 31,29, със средна промяна на SD спрямо изходното ниво от -1,40 (11,48).

Проучване CARDINAL

Двадесет и четирима пациенти са приемали Енѐаумо до седмица 25.

Ефикасността се основава на дела на пациентите, които са изпълнили критериите за първична крайна точка: увеличение от изходното ниво на Hgb ≥ 2 g/dl или ниво на Hgb ≥ 12 g/dl във времевата точка за оценка на лечението (средна стойност от седмици 23, 25 и 26), без кръвопреливане от седмица 5 до седмица 26 и без лечение за CAD извън разрешеното по протокол от седмица 5 до седмица 26. Пациентът е получил кръвопреливане, ако е достигнал следния праг на хемоглобина: Hgb < 7 g/dL или за Hgb < 9 g/dL със симптоми. Забранените терапии са включвали ритуксимаб самостоятелно или в комбинация с цитотоксични средства.

Ефикасността е оценена допълнително чрез следните вторични крайни точки: въз основа на ефекта на Енѐаумо върху Hgb и лабораторните измервания за хемолиза, включително средната промяна от изходното ниво на общия билирубин. Промяната в качеството на живот е оценена чрез средната промяна от изходното ниво на показателя FACIT-скала на умората като вторична крайна точка. Събраните данни, подкрепящи ефикасността включват използването на кръвопреливане след петседмично лечение.

В таблица 5 са представени резултатите за ефикасността при пациенти с CAD в проучването CARDINAL.

Таблица 5 - Резултати за ефикасност при пациенти с CAD в проучването CARDINAL – Част А

Параметър	Статистика	ENJAYMO N=24
Пациент с отговор (респондент) ^a	n (%)	13 (54)
Хемоглобин	Средна промяна спрямо изходното ниво (LS [†] средно), g/dl 95 % CI of LS средно	2,60 (0,74, 4,46)
Среден брой кръвопреливания (от седмица 5 до седмица 26)	n	0,9
Общ билирубин [*]	Средно, $\mu\text{mol/l}$ Средна промяна спрямо изходното ниво (LS [†] средно) Брой пациенти с нормализирани показатели (%)	15,48 (0,76 \times ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT [†] - Скала на умората	Средно Средна промяна спрямо изходното ниво (LS [†] средно) 95 % CI от LS средно	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^aПациент с отговор (респондент) е дефиниран като пациент, при когото нивото на Hgb се е повишило спрямо изходното ниво ≥ 2 g/dl или ниво на Hgb ≥ 12 g/dl във времевата точка за оценка на лечението (средна стойност от седмици 23, 25 и 26), без кръвопреливане от седмица 5 до седмица 26 и без лечение за CAD извън разрешеното по протокол от седмица 5 до седмица 26.

*N=21 при данни за билирубина, изключващи пациенти със синдрома на Жилбер

†LS: Най-малък квадрат (Least Square), ULN: Горна граница на нормата (Upper limit of normal), FACIT: Функционална оценка на терапията за хронични заболявания (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)

В част Б средните нива на хемоглобина се поддържат >11 g/dl и се наблюдава устойчиво нормализиране на средните нива на билирубина, което показва продължително намаляване на хемолизата.

След последната доза Епјаумо, в проучването са наблюдавани признаци и симптоми на рецидивираща хемолиза. Средният хемоглобин, девет седмици след последната доза в част Б, намалява с 2,28 g/dl (SD: 1,80), а средният билирубин се повишава с 24,27 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 13,51) от последните налични стойности по време на лечението. Средните скорове по FACIT-скала на умора се връщат към изходното ниво, със средна промяна на SD от изходните стойности преди лечението от 1,05 (8,15).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Епјаумо във всички подгрупи на педиатричната популация при първична студово аглутининова болест (CAD) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Популация в старческа възраст

Повечето от пациентите (43/66, 65 %), включени в клиничните проучвания с Епјаумо за CAD, са били на възраст 65 години или повече. Съобщеният клиничен опит не е установил никакви разлики в отговорите между пациентите на възраст над 65 години и по-младите пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката (ФК) на сутимлимаб е характеризирана при 24 пациенти (CARDINAL) и 42 пациенти (CADENZA), които включват 51 пациенти, лекувани с 6500mg и 15 пациенти със 7500 mg съгласно препоръчителната дозировка. Общите експозиции в стационарно състояние на предложената схема на дозиране са представени в Таблица 6.

Таблица 6 - Средни стойности (SD) на параметрите на експозицията в стационарно състояние

CARDINAL и CADENZA	Доза (mg)	C _{min} ($\mu\text{g/mL}$)*	AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)*
Средно (SD)	6500 (n=51)	1 397 (721)	697449
	7500 (n=15)	1 107 (661)	(256234)576017 (253776)

* Съкращения: AUC_{ss} = площ под кривата между 2 последователни дози след достигане на стационарно състояние; C_{min} = концентрация в стационарно състояние, определена 1 час преди прилагане на следващата доза

Стационарно състояние е постигнато на 7-ата седмица след началото на лечението със сутимлимаб, като коефициентът на кумулиране е по-малък от 2.

Разпределение

Обемът на разпределение в стационарно състояние в централния и периферния компартименти е приблизително 5,8 l при пациенти с САД.

Биотрансформация

Сутимлимаб е протеин. Общоприето е, че антителата се метаболизират чрез разграждане на малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Полуживотът на сутимлимаб зависи от плазмената концентрация. Терминалният елиминационен полуживот на сутимлимаб в стационарно състояние, въз основа на общ клирънс (линеен и не-линеен клирънс) е 16 дни.

Линейност/нелинейност

След единични дози, клирънсът на сутимлимаб показва рязко първоначално понижение при дози, по-малки от 30 mg/kg (~ 2 g), като става независим от дозата между 60 и 100 mg/kg сутимлимаб.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на сутимлимаб в зависимост от пола, възрастта, чернодробно или бъбречно увреждане. Нивата на експозиция (C_{max} , C_{min} и AUC) в стационарно състояние са оценени на базата на 6500 mg (<75 kg) и 7500 mg (≥ 75 kg), давани в дните 0, 7 и на всеки 14 дни след това. Популационният фармакокинетичен анализ показва сходни параметри на експозиция между половете при 101 мъже и 95 жени участници.

Популационният фармакокинетичен анализ показва сходни параметри на експозиция с оглед на расата на участниците (94 бели, 10 чернокожи, 42 азиатци).

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че телесното тегло и етническата принадлежност (японци срещу не-японци) оказват влияние върху фармакокинетиката на сутимлимаб. По-ниска експозиция е наблюдавана при участниците с по-високо телесно тегло. Въз основа на сравнение при кръстосани проучвания, AUC₀₋₁₆₈ на сутимлимаб след 30 до 100mg/kg е до 38 % по-висока при японските участници, отколкото при не-японските.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Концентрация на сутимлимаб над 100µg/ml води до максимално инхибиране на СР. Предложената схема на дозиране води до адекватна експозиция на сутимлимаб в стационарно състояние, за да се осигури клинично значим ефект върху нивата на Hgb, билирубина и общите нива на С4.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Разширено проучване на пре- и постнаталното развитие (ePPND) при маймуни циномоглус не разкрива данни за неблагоприятни последици за развитието при интравенозно приложение на сутимлимаб по време на органогенезата до раждането, при експозиции, приблизително 2-3 пъти

по-високи от AUC при хора при максимална препоръчителна доза. При проучвания с многократно прилагане на сутимлимаб с експозиции до приблизително 4 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора, не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи при маймуни циномолгус.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на сутимлимаб.

Неклиничните данни не разкриват особена опасност за хората въз основа на неклинични проучвания при маймуни циномолгус.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80 (E 433)
Натриев хлорид
Натриев фосфат двуосновен (E 339)
Натриев фосфат едноосновен (E 339)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:
3 години

Съхранение на лекарствения продукт след отваряне:

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 16 часа от 18°C до 25°C или за 72 часа от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да са за повече от 24 часа от 2°C до 8°C или 8 часа при стайна температура, освен ако отварянето на флакона и събирането на съдържимото в инфузионния сак е станало в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в хладилник (2°C - 8°C).
Съхранявайте в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.

За условията на съхранение след първоначалното отваряне флакона на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

22 ml разтвор във флакон (стъкло тип I) с гумена (бутилова) запушалка, алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Енјаумо се доставя като разтвор във флакон с една доза и трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника.

Подготовка

1. Извадете Енјаумо от хладилника. За да намалите до минимум образуването на пяна, не разклащайте Енјаумо.
2. Преди приложение огледайте флаконите визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Разтворът е опалесцираща и безцветна до леко бледожълта течност. Не прилагайте, ако е с променен цвят или има наличие на други чужди частици.
3. Изтеглете изчисленото количество от съответния брой флакони въз основа на препоръчителната доза (вж. Таблица 1) и добавете в празен инфузионен сак. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
4. Приготвеният разтвор трябва да се приложи незабавно. За условията на съхранение вж. точка 6.3.

Приложение

1. Преди приложение оставете инфузионния разтвор да се адаптира към стайна температура (18-25°C). Вижте таблица 1 за скоростта на инфузия, вж. точка 4.2. Инфузията трябва да се прилага в продължение на 1-2 часа в зависимост от телесното тегло на пациента. Прилагайте инфузията само през 0,22-микрона филтър с полиетерсулфонова мембрана (polyethersulfone, PES). Могат да се използват нагреватели за инфузия, като температурата не трябва да надвишава 40°C.
2. Инфузионният катетър и тръбичките трябва да се заредят с дозиращия разтвор непосредствено преди инфузията и да се промият веднага след приключване на инфузията с достатъчно количество (приблизително 20 ml) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.
3. Не са наблюдавани несъвместимости между инфузионния разтвор Енјаумо и инфузионните сакове, изработени от пластифициран с ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) поливинилхлорид (PVC), етилов винил ацетат (EVA) и полиолефин (PO); комплекти за приложение, изработени от пластифициран с DEHP PVC, полипропилен (PP) без DEHP и полиетилен (PE); и адаптери за флакони, изработени от поликарбонат (PC) и акрилонитрил-бутадиен-стирол (ABS).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО (А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Епјаумо, на всички медицински специалисти (HCPs), които се очаква да предписват Епјаумо, се предоставят следните обучителни материали:

- Ръководство за лекаря
- Ръководство за пациента

Тези материали ще предадат ключови послания във връзка с безопасността тносно важния идентифициран риск от сериозни инфекции и важния потенциален риск от менингококови инфекции.

За ръководството за лекари:

- Информирание на лекарите, че пациентите трябва да бъдат ваксинирани (в съответствие с най-актуалните местни указания за употреба на ваксини при пациенти с персистиращ дефицит на комплемента) преди започване на лечението с Епјаумо.
- Препоръка за проследяване по време на лечението за ранни признаци и симптоми на инфекция.
- Препоръка за индивидуално консултиране на пациентите.

За ръководство за пациента:

- Повишаване на осведомеността относно повишения риск от инфекция и необходимостта от ваксинация.
- Повишаване на осведомеността за ранните признаци и симптоми на инфекции и необходимостта от незабавно търсене на медицинска помощ при появата им.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
{ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ}**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enjaumo 50 mg/ml инфузионен разтвор
сутимлимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 100 mg сутимлимаб в 22 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, натриев хлорид, натриев фосфат двуосновен, натриев фосфат едноосновен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
50 mg/ml
1 флакон
6 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

За повече информация сканирайте QR кода или посетете www.enjaymo.info.sanofi

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

{ФЛАКОН/СТЪКЛО}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енјаумо 50 mg/ml инфузионен разтвор
сутимлимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1100 mg сутимлимаб в 22 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: полисорбат 80, натриев хлорид, натриев фосфат двуосновен, натриев фосфат едноосновен, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
50 mg/ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

i.v.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Енјаумо 50 mg/ml инфузионен разтвор

сутимлимаб (sutimlimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Енјаумо и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Енјаумо
3. Как да бъде приложен Енјаумо
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Енјаумо
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Енјаумо и за какво се използва

Енјаумо съдържа активното вещество сутимлимаб и принадлежи към група лекарства, наречени моноклонални антитела.

При рядкото заболяване на кръвта студовоаглутиновинова болест (cold agglutinin disease, CAD), някои антитела на имунната защитна система се свързват с червените кръвни клетки. Това причинява разпадане на червените кръвни клетки (хемолитична анемия) чрез активиране на класическия път на комплемента (част от имунната защитна система). Енјаумо блокира активирането на тази част от имунната защитна система.

Енјаумо се използва за лечение на хемолитична анемия при възрастни, които имат студовоаглутиновинова болест (cold agglutinin disease, CAD). Това намалява анемията и намалява умората.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Енјаумо

Не трябва да получавате Енјаумо

- ако сте алергични към сутимлимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Енјаумо.

Инфекции

Информирайте Вашия лекар, ако имате някаква инфекция, включително текуща инфекция като ХИВ, хепатит В или хепатит С, или ако имате намалена способност да се борите с инфекции.

Ваксинации

Проверете с Вашия лекар, че Вие сте подходящо ваксиниран и също, че сте получили менингококова и стрептококова ваксина.

Препоръчва се да сте ваксинирани най-малко 2 седмици преди началото на прилагане на Енјаумо. Трябва да сте наясно, че ваксинацията не винаги може да предотврати тези видове инфекции. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако се появят някакви признаци на инфекция, вж. точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Алергични реакции

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на алергична реакция, докато или след като сте приели това лекарство. За симптомите, вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Реакции, свързани с инфузията

По време на инфузията или непосредствено след нея може да получите реакции, свързани с инфузията. Незабавно информирайте Вашия медицински специалист, ако получите симптоми, свързани с инфузията на Енјаумо. За симптомите, моля вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Системен лупус еритематодес (SLE)

Информирайте Вашия лекар, ако имате автоимунно заболяване като системен лупус еритематодес (СЛЕ), известен още като лупус. Потърсете лекарска помощ, ако развиете някакви симптоми на СЛЕ, като болка в ставите или подуване, обрив по бузите и носа или необяснима треска.

Деца и юноши

Енјаумо не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като студовоаглутиновиновата болест (cold agglutinin disease, CAD) обикновено не се среща в тази възрастова група.

Други лекарства и Енјаумо

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Бременност

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Не е известно дали Енјаумо ще повлияе на Вашето още неродено бебе.

Ако сте бременна, трябва да Ви бъде приложен Енјаумо само ако Вашият лекар изрично Ви е препоръчал това.

Кърмене

Не е известно дали Епјаумо преминава в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, говорете с Вашия лекар преди да използвате това лекарство, така че Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да Ви бъде прилаган Епјаумо.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не оказва или оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Епјаумо съдържа натрий

Това лекарство съдържа 3,5 mg на ml или 77 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това е еквивалентно на 3,85 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен на СЗО.

3. Как да бъде приложен Епјаумо

Епјаумо ще Ви бъде приложен от медицински специалист. Прилага се под формата на инфузия (капково) във вената (интравенозно). Дозата, която ще Ви бъде приложена зависи от телесното ви тегло.

Инфузията обикновено трае 1 до 2 часа. След всяка инфузия ще бъдете наблюдавани за алергични реакции: след първата инфузия ще бъдете наблюдавани поне 2 часа. След следващите инфузии ще бъдете наблюдавани най-малко 1 час.

Обикновено ще получавате:

- начална доза Епјаумо
- доза Епјаумо една седмица по-късно
- след това ще започнете да получавате Епјаумо на всеки 2 седмици.

Инфузия в домашни условия

- Вие ще получавате Епјаумо най-малко три месеца в здравно заведение.
- След това, Вашият лекар може да прецени, че на Вас може да се прилага инфузия на Епјаумо в домашни условия.
- Инфузията в домашни условия трябва да се извършва от медицински специалист.

Ако са Ви приложили повече от необходимата доза Епјаумо

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от медицински специалист, но ако мислите, че случайно сте получили твърде много Епјаумо, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет.

Ако сте пропуснали да използвате Епјаумо

Ако пропуснете посещението за прилагане на Епјаумо, свържете се незабавно с Вашия лекар, за да пренасрочите инфузията.

Ако сте спрели употребата на Епјаумо

Ефектите на Епјаумо ще бъдат намалени след края на лечението. Ако Вие сте спрели получаване на Епјаумо, Вашият лекар трябва да провери за връщане на признаци и симптоми на САД. Симптомите се причиняват от разграждането на Вашите червени кръвни клетки и могат да включват умора, задух, ускорен сърдечен ритъм или тъмна урина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия медицински специалист, който Ви прилага Епјаумо, ако забележите някакви признаци на реакция, по време на или малко след като Ви бъде приложено това лекарство. Признаците могат да включват:

- затруднено дишане или преглъщане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж по кожата, с червен обрив или надигнати подутини
- усещане за слабост.

Ако някой от тези симптоми се появи по време на инфузия, инфузията трябва да се спре незабавно.

Незабавно уведомете Вашия медицински специалист, който Ви прилага Епјаумо, ако забележите някакви признаци на реакция, свързана с инфузията, докато Ви прилагат това лекарство. Чести (може да засегнат до 1 на 10 души). Признаците може да включват:

- гадене
- усещане за зачервяване
- главоболие
- задух
- ускорен пулс

Уведомете Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите симптоми или признаци на инфекция като:

- повишена температура със или без обрив, втрисане, грипоподобни симптоми, кашлица/затруднено дишане, главоболие с гадене, повръщане, схванат врат, схванат гръб, объркване, чувствителност на очите към светлина, болка по време на уриниране или уриниране по-често.
- инфекции: на пикочните пътища, на горните дихателни пътища, на стомаха и червата, обикновена простуда, хрема са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души).
- инфекции: на долните дихателни пътища, на пикочните пътища, херпесната инфекция са чести (може да засегнат до 1 на 10 души).

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- високо кръвното налягане
- лошо кръвообращение с промяна на цвета на кожата на ръцете и краката в отговор на студ и стрес (синдром на Рейно, акроцианоза)
- болки в корема
- гадене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Реакции, свързани с инфузията
- Повишена температура
- Усещане за студено
- Замаяност
- Аура
- Ниско кръвно налягане
- Диария
- Дискомфорт в стомаха

- Язви в устата (афтозни язви)
- Дискомфорт в гърдите
- Сърбеж

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Епјаумо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Епјаумо не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист е отговорен за правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Епјаумо

- Активно вещество е сутимлимаб. Всеки флакон с 22 ml разтвор съдържа 1 100 mg сутимлимаб
- Други съставки са полисорбат 80 (E 433), натриев хлорид, натриев фосфат двуосновен (E 339), натриев фосфат едноосновен (E 339) и вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вж. точка 2 "Епјаумо съдържа натрий").

Как изглежда Епјаумо и какво съдържа опаковката

Епјаумо е опалесциращ, безцветен до бледожълт инфузионен разтвор, който не съдържа частици.

Всяка опаковка съдържа 1 или 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Производител

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

Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: 800 536 389

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е достъпна на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата и на уебсайта: www.enjaymo.info.sanofi, или чрез сканиране на QR кода по-долу (включен и във външната картонена опаковка) със смартфон.

<място за QR код>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Подготовка

Енџаумо се предоставя като разтвор във флакон с една доза и трябва да се приготвя от медицински специалист, като се използва асептична техника.

1. Извадете Енџаумо от хладилника. За да намалите до минимум образуването на пяна, не разклащайте.
2. Преди приложение огледайте флаконите визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Разтворът е опалесцираща и безцветна до бледожълта течност. Не прилагайте, ако е с променен цвят или има наличие на други чужди частици.
3. Изтеглете изчисленото количество от съответния брой флакони въз основа на препоръчителната доза (вж. Таблица 1) и добавете в празен инфузионен сак. Изхвърлете неизползвана част, останала във флакона.
4. Пригответият разтвор трябва да се приложи незабавно.

Приложение

1. Преди приложение оставете инфузионния разтвор да се адаптира към стайна температура (18-25 °C). Вижте Таблица 1 за скоростта на инфузия. Инфузията трябва да се прилага в продължение на 1-2 часа в зависимост от телесното тегло на пациента. Прилагайте инфузията Енџаумо само през 0,22-микрона филтър с полиетерсулфонова мембрана (polyethersulfone, PES). Могат да се използват нагреватели за инфузия, като температурата не трябва да превишава 40 °C.
2. Инфузионният катетър и тръбичките трябва да се заредят с дозиращия разтвор непосредствено преди инфузията и да се промият веднага след приключване на инфузията с

достатъчно количество (приблизително 20 ml) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

3. Не са наблюдавани несъвместимости между инфузионния разтвор Енјаумо и инфузионните сакове, изработени от пластифициран с ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) поливинилхлорид (PVC), етилов винил ацетат (EVA) и полиолефин (PO); комплекти за приложение, изработени от пластифициран с DEHP PVC, полипропилен (PP) и полиетилен (PE) без DEHP; и адаптери за флакони, изработени от поликарбонат (PC) и акрилонитрил-бутадиен-стирол (ABS).

Таблица 1 - Референтна таблица за инфузия

Диапазон на телесното тегло	Доза (mg)	Брой необходими флакони	Обем (ml)	Максимална инфузионна скорост
По-голямо или равно на 39 kg до по-малко от 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg или повече	7 500	7	150	150 ml/h

Условия за съхранение

Неотворен флакон

- Да се съхранява в хладилник (2 С-8 С). Да не се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

След отваряне

- Доказана е химична и физическа стабилност при употреба за 16 часа от 18° С до 25° С или за 72 часа от 2° С до 8° С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно.
- Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа 2° С до 8° С или 8 часа при стайна температура, освен ако флаконът и събирането на съдържимото в инфузионния сак е станало в контролирани и валидирани асептични условия.

Инфузия в домашни условия

Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват от медицински специалист. Решението да се има предвид инфузия в домашни условия трябва да се основава на индивидуалните клинични характеристики на пациента и индивидуалните му нужди. Преминаването на инфузията от клинично заведение към домашно приложение включва осигуряване на адекватна инфраструктура и ресурси на място, които да са в съответствие с предписанията на лекуващия лекар. Инфузията на Енјаумо в домашни условия може да се обмисли за пациенти, които са понесли добре инфузията си в клинично заведение и не са имали реакции, свързани с инфузията. Основните съпътстващи заболявания на пациента и способността му да се придържа към изискванията за инфузия в домашни условия трябва да се вземат предвид при оценката на пациента за съответствие с критериите за получаване на инфузия в домашни условия. Освен това трябва да се вземат предвид следните критерии:

- Пациентът не трябва да има продължаващо съпътстващо заболяване, което според мнението на лекаря може да го изложи на по-голям риск, когато получава инфузия в домашни условия, а не в клиниката. Преди започване на инфузията в домашни условия трябва да се извърши цялостна оценка, за да се гарантира, че пациентът е медицински стабилен.
- Пациентът трябва да е получил успешно инфузия на Енјаумо в клинична среда (болница или амбулаторно) за поне три месеца под наблюдението на лекар или болногледач с опит в лечението на пациенти с САД.
- Пациентът трябва да желае и да може да спазва процедурите за инфузия в домашни условия и препоръките на лекуващия лекар или болногледача.

- Медицинският специалист, прилагащ инфузията в домашни условия, трябва да бъде на разположение през цялото време на инфузията в домашни условия и поне 1 час след инфузията.

Ако пациентът получи нежелани реакции по време на инфузията в домашни условия, процесът на инфузия трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо медицинско лечение и да се уведоми лекуващият лекар. В такива случаи лекуващият лекар трябва да реши дали трябва да се извършат последващи инфузии и ако е така, дали инфузиите трябва да се прилагат в болница или извънболнична помощ под наблюдение.