

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enjaymo 50 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 50 mg sutimlimabia*.

Yksi injektioampulli sisältää 100 mg sutimlimabia 22 ml:ssa.

* Sutimlimabi on immunoglobuliini G4:n (IgG4:n) monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 3,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (infuusio)

Samea, väritön tai kellertävä liuos, jossa ei käytännössä ole näkyviä hiukkasia ja jonka pH on noin 6,1 ja osmolaalisuus 268–312 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enjaymo on tarkoitettu hemolyyttisen anemian hoitoon aikuispotilaille, joilla on kylmäagglutiniinisairaus (CAD, cold agglutinin disease).

4.2 Annostus ja antotapa

Enjaymo-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen veritauteja sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Potilaat on rokotettava viimeisten voimassa olevien paikallisten pitkäkestoista komplementtipuutosta sairastaville potilaille annettujen suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Valmisteen suositeltu annos perustuu painoon. Suositeltu annos potilaille, jotka painavat 39 kg – alle 75 kg, on 6 500 mg, ja suositeltu annos potilaille, jotka painavat vähintään 75 kg, on 7 500 mg. Enjaymo annetaan laskimoon kerran viikossa ensimmäisten kahden viikon ajan ja tämän jälkeen kahden viikon välein. Enjaymo on annettava annostusohjelmassa suositeltuina ajankohtina tai kahden vuorokauden sisällä näistä ajankohdista (ks. kohta 4.4). Enjaymo on tarkoitettu vain jatkuvaan käyttöön pitkäaikaishoitona, ellei Enjaymo-hoidon lopettaminen ole kliinisesti aiheellista.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Jos viimeisen annoksen antamisesta on kulunut yli 17 päivää, hoito on aloitettava uudelleen siten, että valmiste annetaan laskimoon kerran viikossa ensimmäisten kahden viikon ajan ja tämän jälkeen kahden viikon välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

Enjaymo-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille kylmäagglutiniinisairausten hoitoon.

Antotapa

Enjaymo on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon. Ei saa antaa laskimoinjektiona tai -boluksena. Ks. kohdasta 6.6 valmistelu- ja anto-ohjeet.

Valmistelun jälkeen Enjaymo-infuusioliuos annetaan laskimoon taulukossa 1 esitetyllä infuusionopeudella.

Taulukko 1 – Infuusion antonopeus

Painon vaihteluväli	Annos (mg)	Tarvittava injektio- pullojen määrä	Tilavuus (ml)	Infuusion maksiminopeus
Vähintään 39 kg – alle 75 kg	6 500	6	130	130 ml/tunti
Vähintään 75 kg	7 500	7	150	150 ml/tunti

Potilaille, joilla on kardiopulmonaalinen sairaus, valmiste voidaan antaa 120 minuuttia kestävästä infuusiona.

Jos Enjaymo-valmisteen annon aikana ilmenee jokin haittavaikutus, infuusio voidaan antaa hitaammin tai infuusion anto voidaan lopettaa lääkärin harkinnan mukaisesti. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyysoireita, Enjaymo-infuusio on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Potilasta on tarkkailtava vähintään kahden tunnin ajan ensimmäisen infuusion päättymisen jälkeen infuusioreaktion ja/tai yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden varalta. Potilasta on tarkkailtava yhden tunnin ajan seuraavien infuusioiden päättymisen jälkeen infuusioreaktion merkkien ja oireiden varalta.

Koti-infuusio

Koti-infuusiota antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Jos infuusion antoa kotona harkitaan, päätöksen on perustuttava potilaan yksilöllisiin kliinisiin ominaisuuksiin ja yksilöllisiin tarpeisiin. Jos infuusioiden antaminen siirretään hoitoyksiköstä potilaan kotiin, on varmistettava, että käytettävissä on hoitavan lääkärin määräysten mukainen asianmukainen infrastruktuuri ja riittävät resurssit. Enjaymo-infuusioiden antamista kotona voidaan harkita potilaille, jotka ovat sietäneet hoitoyksikössä annetun infuusion hyvin ja joilla ei ole ilmennyt infuusion liittyviä reaktioita. Kun arvioidaan potilaan soveltuvuutta infuusioiden antoon kotona, potilaan

perussairaudet ja kyky sitoutua kotona annettaviin infuusioihin liittyviin vaatimuksiin on otettava huomioon. Lisäksi on otettava huomioon seuraavat kriteerit:

- Potilaalla ei saa olla parhaillaan sellaista samanaikaista terveydentilaa, joka lääkärin mielestä saattaa suurentaa potilaalle koituvia riskejä, jos infuusio annetaan kotona hoitoyksikön sijaan. Ennen koti-infusioiden aloittamista on tehtävä kattava arviointi, jotta varmistetaan potilaan vakaa terveydentila.
- Enjaymo-infuusion annon on täytynyt onnistua hoitoyksikössä (sairaalassa tai avoterveydenhuollossa) vähintään kolmen kuukauden ajan kylmäagglutiniinisairauden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.
- Potilaan on oltava halukas ja kykenevä noudattamaan kotona annettaviin infuusioihin liittyviä menettelyjä ja hoitavan lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen antamia suosituksia.
- Kotona infuusiota antavan terveydenhuollon ammattilaisen on oltava koko ajan paikalla infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia kotona annettavan infuusion aikana, infuusion anto on keskeytettävä välittömästi, asianmukainen hoito on aloitettava (ks. kohta 4.4) ja asiasta on ilmoitettava hoitavalle lääkärille. Tällaisissa tapauksissa hoitavan lääkärin on päätettävä, annetaanko infuusioita myöhemmin ja jos annetaan, annetaanko ne sairaalassa vai valvotusti avoterveydenhuollossa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Enjaymo-valmisteen vaikutus kohdistuu komplementin klassiseen tiehen; lääkeaine sitoutuu spesifisesti komplementtiproteiini-komponentti 1:n s-osaa (C1s) ja estää komplementtiproteiini C4:n pilkkoutumisen. Vaikka valmiste ei vaikutaakaan lektiinitiehen eikä oikotiehen, potilaiden alttius vakaville infektioille saattaa suurentua. Tämä koskee erityisesti kapselillisten bakteerien, kuten *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae*, aiheuttamia infektioita. Potilaat on rokotettava kapselillisiä bakteereja vastaan ennen Enjaymo-hoidon aloittamista, ks. ”Rokotukset” jäljempänä.

Enjaymo-hoitoa saaneilla potilailla on kylmäagglutiniinisairautta arvioineissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu vakavia infektioita, myös sepsistä (ks. kohta 4.8). Enjaymo-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen, vakava infektio. Potilaita on tarkkailtava infektioiden varhaisten merkkien ja oireiden varalta, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Potilaat, joilla oli virushepatiitti tai HIV, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Jos potilaalla todetaan B- tai C-hepatiitti tai HIV-infektio ennen hoitoa tai hoidon aikana, hänen on kerrottava asiasta lääkärille. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on anamneesissa B- tai C-hepatiitti tai HIV-infektio.

Rokotukset

Potilaat rokotetaan viimeisten voimassa olevien paikallisten pitkäkestoista komplementtipuutosta sairastaville potilaille annettujen suositusten mukaisesti. Lisäksi annetaan meningokokki- ja streptokokkirokotteet. Uusintarokotukset annetaan paikallisten suositusten mukaisesti.

Potilaat, joita ei ole aiemmin rokotettu kapselillisiä bakteereja vastaan, rokotetaan vähintään 2 viikkoa ennen ensimmäisen Enjaymo-annoksen antamista. Jos kiireellinen Enjaymo-hoito on tarpeen rokottamattomalle potilaalle, rokote tai rokotteet on annettava mahdollisimman pian. Antibioottiprofylaksin hyötyjä ja riskejä infektioiden ehkäisyssä ei ole varmistettu Enjaymo-hoitoa saavilla potilailla.

Yliherkkyysoireet

Kuten muidenkin proteiiniainvalmisteiden, myös Enjaymo-valmisteen anto saattaa aiheuttaa yliherkkyysoireita, myös anafylaksin. Kliinisissä tutkimuksissa Enjaymo-hoitoon ei todettu liittyvän vakavia yliherkkyysoireita. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyysoireita, Enjaymo-infuusio on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Enjaymo-valmisteen anto saattaa aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita infuusion aikana tai välittömästi infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilasta on tarkkailtava infuusioon liittyvien reaktioiden varalta, ja jos reaktio ilmenee, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito.

Systeeminen lupus erythematosus (SLE)

Perinnöllistä komplementin klassisen tien puutosta sairastavilla henkilöillä on suurentunut SLE:n kehittymisen riski. SLE-potilaat suljettiin pois kliinisistä Enjaymo-tutkimuksista. Enjaymo-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava SLE:n merkkien ja oireiden varalta ja arvioitava asianmukaisesti. Enjaymo-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on SLE tai hänelle kehittyy SLE:n merkkejä ja oireita.

Kylmäagglutiniinisairauden oireiden seuranta Enjaymo-hoidon lopettamisen jälkeen

Hemolyysiin kohdistuvat vaikutukset heikkenevät hoidon päätyttyä. Näin ollen potilaita on tarkkailtava hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, jos hoito lopetetaan. Jos hoidon lopettamisen jälkeen ilmenee hemolyysin merkkejä ja oireita, on tarvittaessa harkittava Enjaymo-hoidon aloittamista uudelleen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per millilitra eli 77 mg natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 3,85 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannosta aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Enjaymo ei todennäköisesti aiheuta sytokromi P450 -välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa, koska se on rekombinantti ihmisen proteiini. Sutimlimabin yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien substraattien kanssa ei ole tutkittu. Sutimlimabi kuitenkin pienentää proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia potilailla, ja yksi tällaisista sytokiineista on IL-6, jonka tiedetään vähentävän tiettyjen maksan CYP450-entsyymien (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4) ilmentymistä. Sutimlimabihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa on tämän vuoksi noudatettava varovaisuutta potilailla, jotka saavat myös CYP3A4:n, CYP1A2:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraatteja, etenkin jos niiden terapeuttinen indeksi on kapea (kuten varfariinilla, karbamatsapiinilla, fenytosiinilla ja teofylliinillä), ja annoksia on tarvittaessa muutettava.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoja sutimlimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

Ihmisen IgG-vasta-aineet läpäisevät istukan, joten sutimlimabi saattaa siirtyä äidistä sikiöön. Varmuuden vuoksi sutimlimabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Sutimlimabia saa antaa raskauden aikana vain, jos se on selvästi aiheellista.

Imetys

Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien vuorokausien ajan synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen niiden pitoisuus pienenee nopeasti. Imetettävään lapseen tällä lyhyellä ajanjaksolla kohdistuvia riskejä ei siis voida sulkea pois. Ei tiedetä, erittyvätkö sutimlimabi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko sutimlimabihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sutimlimabin vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläintutkimuksissa. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa sutimlimabia annettiin jaavanmakakeille annoksilla, joilla saavutettu altistus vastasi enimmillään noin 4-kertaisesti ihmiselle suositeltua annosta, ei havaittu lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enjaymo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä CADENZA- ja CARDINAL-tutkimuksissa Enjaymo-valmisteen yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, hypertensio, virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, nasofaryngiitti, pahoinvointi, vatsakipu, infuusioon liittyvät reaktiot ja syanoosi (jota on ilmoitettu akrosyanoosina).

Haittavaikutustaulukko

Enjaymo-valmisteen turvallisuusarviointi potilailla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus, perustui ensisijaisesti vaiheen 3 satunnaistettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen (CADENZA) ja avoimeen yksihaaraiseen tutkimukseen (CARDINAL) osallistuneista 66 potilaasta saatuihin tietoihin.

Taulukossa 2 on lueteltu CADENZA- ja CARDINAL-tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Lääkkeen haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Luettelo CADENZA- ja CARDINAL-tutkimuksissa todetuista haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot	Virtsatieinfektio Kystiitti Ylähengitystieinfektiot ^a Nasofaryngiitti ^b Maha-suolitulehdus Nuha	Alahengitystieinfektiot ^c Urosepsis <i>Escherichia colin</i> aiheuttama virtsatieinfektio Bakteeriperäinen virtsatieinfektio Bakteeriperäinen kystiitti Huuliherpes Herpes simplex -viremia Herpes zoster Herpes simplex
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume ^f Kylmyyden tunne ^f Infuusioon liittyvä reaktio ^f
Hermosto	Päänsärky	Aura ^f Heitehuimaus ^{f*}
Verisuonisto	Hypertensio ^d Syanoosi (ilmoitettu akrosyanoosina) Raynaud'n ilmiö	Hypotensio ^{f*} Stressikardiomyopatia ^f
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^e Pahoinvointi	Ripuli ^f Dyspepsia ^f Aftahaavauma ^f
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Epämukava tunne rintakehällä ^{f*}
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina ^{f*}

^a**Ylähengitystieinfektiot:** ylähengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus ja virusperäinen ylähengitystieinfektio

^b**Nasofaryngiitti:** nasofaryngiitti, nielutulehdus

^c**Alahengitystieinfektiot:** *Klebsiella pneumoniaen* aiheuttama keuhkokuume, COVID-19-keuhkokuume, alahengitystieinfektio, virusperäinen hengitystieinfektio, hengitystieinfektio, keuhkokuume

^d**Hypertensio:** hypertensio, kohonnut verenpaine, essentiaalinen hypertensio, hypertensiivinen kriisi, valkotakkiverenpaine

^e**Vatsakipu:** vatsakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu, vatsan aristus

^f**Infuusioon liittyvä reaktio:** Kaikki infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät 24 tunnin kuluessa Enjaymo-infuusion aloittamisesta. *Taulukossa ovat mukana yliherkkyysreaktioihin viittaavat tapahtumat.

Vakavat infektiot

CADENZA- ja CARDINAL-tutkimuksiin osallistuneista 66 potilaasta vakavia infektiota ilmoitettiin 10 potilaalla (15,2 %:lla). Haittavaikutustaulukossa lueteltuja vakavia infektiota ovat hengitystieinfektio [*Klebsiella pneumoniaen* aiheuttama keuhkokuume (n = 1), hengitystieinfektio (n = 1) ja COVID-19-keuhkokuume (n = 1)], virtsatieinfektio [urosepsis (n = 1), virtsatieinfektio (n = 1) ja bakteeriperäinen virtsatieinfektio (n = 1)] ja herpes zoster (n = 1). Yhdellä potilaalla sutimlimabihoito lopetettiin vakavan infektion vuoksi. Kyseessä oli kuolemaan johtanut *Klebsiella pneumoniaen* aiheuttama keuhkokuume. Muita kuolemaan johtaneita infektiotapahtumia ei ilmoitettu. Ks. kohdasta 4.4 tietoa rokotussuosituksista vakavien infektioiden ehkäisemiseksi ja potilaan tarkkailusta infektioiden varhaisten merkkien ja oireiden varalta.

Immunogeenisuus

Sutimlimabin immunogeenisuutta arvioitiin CARDINAL- ja CADENZA-tutkimuksissa kylmäagglutiniinisairautta sairastavilla potilailla lähtötilanteessa, hoitojakson aikana ja hoidon lopussa (viikko 26). Kahdelle 24:stä CARDINAL-tutkimukseen otetusta potilaasta (8,3 %:lle), jotka olivat saaneet vähintään yhden sutimlimabiannoksen, kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aineita. CADENZA-tutkimuksessa kuudelle 42:sta sutimlimabia saaneesta potilaasta (14,3 %:lle) kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aineita. Näitä lääkevasta-aineita ilmeni ohimenevästi ja niiden titteri oli pieni, eikä niihin liittynyt muutoksia farmakokineettisessä profiilissa, kliinisessä vasteessa tai haittatapahtumissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa suositellaan infuusion välitöntä keskeyttämistä ja potilaan tarkkaa seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA55

Vaikutusmekanismi

Sutimlimabi on immunoglobuliini G:n alaluokka 4:n (IgG4:n) monoklonaalinen vasta-aine, joka estää klassisen tien aktivaatiota; lääkeaine sitoutuu spesifisesti komplementtiproteiini-komponentti 1:n s-osaan (C1s), joka on C4:ää pilkkova seriiniproteaasi. Sutimlimabi ei estä lektiinitien eikä oikotien aktivaatiota. Komplementin klassisen tien esto C1s-alakomponentin tasolla estää komplementtiopsoniinin kertymistä punasolujen pinnalle, mikä estää hemolyysejä potilailla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus. Lisäksi se estää proinflammatoristen C3a- ja C5a-anafylatoksiinien ja alavirran puoleisen terminaalisen C5b-9-komplementtikompleksin muodostumista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Potilailla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus, klassisen tien aktivaation havaittiin estyvän yli 90-prosenttisesti ensimmäisen Enjaymo-infuusion jälkeen, ja C4-pitoisuudet palautuivat normaaleiksi (0,2 g/l) viikon kuluessa ensimmäisen Enjaymo-annoksen saamisesta.

Enjaymo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kylmäagglutiniinisairautta sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (CADENZA) 42 potilaalla (n = 22 Enjaymo-ryhmässä ja n = 20 lumeryhmässä) sekä vaiheen 3 avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (CARDINAL) 24 potilaalla 26 viikon ajan. Kuuden kuukauden hoitojaksojen (osa A) päätyttyä kummankin tutkimuksen potilaat saivat edelleen Enjaymo-valmistetta jatkovaiheessa (osa B), jossa arvioitiin pitkän aikavälin turvallisuutta ja vasteen kestoa vielä 12 kuukauden ajan (CADENZA) tai 24 kuukauden ajan (CARDINAL) sen jälkeen kun viimeinen potilas oli saanut osan A päätökseen. Molemmissa tutkimuksissa oli 9 viikon seurantajakso viimeisen Enjaymo-annoksen jälkeen. Tärkeimmät soveltuvuus-kriteerit olivat lähtötilanteen hemoglobiiniarvo (Hb) ≤ 10 g/dl ja aktiivinen hemolyyssi, johon liittyi viitealueen ylärajaa suurempi bilirubiinipitoisuus. Potilaat, joilla oli kylmäagglutiniinioireyhtymä (CAS), suljettiin pois tutkimuksista. CADENZA-tutkimuksen potilailla ei ollut anamneesissa verensiirtoa 6 kuukauden

sisällä eikä enempää kuin yksi verensiirto tutkimukseen ottoa edeltäneiden 12 kuukauden aikana, kun taas CARDINAL-tutkimukseen otetuilla potilailla oli anamneesissa vähintään yksi dokumentoitu verensiirto tutkimukseen ottoa edeltäneiden 6 kuukauden aikana. 39 – < 75 kg:n painoisille potilaille annettiin 6 500 mg ja ≥ 75 kg:n painoisille potilaille 7 500 mg Enjaymo-valmistetta laskimoon noin 60 minuutin aikana päivänä 0, päivänä 7 ja sen jälkeen 14 päivän välein. Yhteenveto tutkimuspopulaation tärkeimmistä ominaisuuksista lähtötilanteessa on esitetty alla taulukossa 3.

Taulukko 3 – Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Parametri	Tilastotieto	CADENZA		CARDINAL
		Lumelääke N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24
Ikä	Keskiarvo Minimi, maksimi	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Sukupuoli				
Miehiä	n (%)	4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Naisia		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Paino	Keskiarvo, kg Minimi, maksimi	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hemoglobiini	Keskiarvo, g/dl	9,33	9,15	8,59
(Kokonais)bilirubiini*	µmol/l	35,77 (1,75 x ULN)	41,17 (2 x ULN)	53,26 (2,6 x ULN [†])
Anamneesissa verensiirto Viimeisten 6 kuukauden aikana	Verensiirtojen määrän keskiarvo (vaihteluväli)	0	0	3,2 (1, 19)
Viimeisten 12 kuukauden aikana		0	0,14 (0, 1)	4,8 (1, 23)
FACIT [†] -F-pistemäärä	Keskiarvo	32,99	31,67	32,5

*Potilaita, joista saatavilla bilirubiinia koskevat tiedot: N = 21 CARDINAL-tutkimuksessa; N = 18 (lumeryhmä) ja N = 20 (Enjaymo-ryhmä) CADENZA-tutkimuksessa pois lukien potilaat, joilla oli joko positiivinen Gilbertin oireyhtymän testitulosta tai ei testitulosta saatavilla.

[†]ULN: viitealueen yläraja, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACIT-Fatigue-mittarilla (FACIT-F) arvioidaan väsymystä asteikolla 0 (pahin mahdollinen väsymys) – 52 (ei väsymystä)

CADENZA-tutkimus

42 potilasta satunnaistettiin saamaan Enjaymo-valmistetta (n = 22) tai lumelääkettä (n = 20) viikolle 25.

Teho perustui niiden potilaiden osuuteen, jotka täyttivät ensisijaiset päätemuuttujakriteerit: hemoglobiiniarvon suureneminen lähtötilanteeseen verrattuna vähintään 1,5 g/dl hoidon arviointiajankohtana (keskiarvo viikoilta 23, 25 ja 26), ei verensiirtoa viikolta 5 viikolle 26 eikä muuta kylmäagglutiniinisairauden hoitoa kuin mikä oli sallittua tutkimussuunnitelman mukaan viikolta 5 viikolle 26. Potilaalle annettiin verensiirto, jos hemoglobiini laski seuraavien raja-arvojen mukaiseksi: Hb < 7 g/dl tai Hb < 9 g/dl, johon liittyi oireita. Kiellettyjä hoitoja olivat rituksimabi ainoana hoitona tai yhdessä solunsalpaajien kanssa.

Tehoa arvioitiin lisäksi seuraavilla kahdella keskeisellä toissijaisella päätemuuttujalla: Enjaymo-hoidon vaikutus Hb-arvon keskimuutokseen lähtötilanteesta sekä vaikutus FACIT-F-pistemäärän keskimuutokseen lähtötilanteesta elämänlaadun muutoksen arvioimiseksi. Muita toissijaisia päätemuuttujia olivat: hemolyysin laboratoriomittaukset, mukaan lukien kokonaisbilirubiinin

keskimuutos lähtötilanteesta. Tutkimusta varten kerättyihin, täydentäviin tehoa koskeviin tietoihin sisältyi annettujen verensiirtojen määrä viiden hoitoviikon kuluttua.

Tehotulokset on kuvattu alla taulukoissa 4 ja 5.

Taulukko 4 – Tehotulokset kylmäagglutiniinisairautta sairastavilla potilailla CADENZA-tutkimuksessa – osa A

Parametri	Tilastotieto	Lumelääke N = 20	Enjaymo N = 22	Hoidon teho
Vasteen saaneet^a	% (95 %:n luottamusväli)	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	
	Kerrosuuhde (95 %:n luottamusväli) p-arvo			15,94 (2,88, 88,04) < 0,001
Hemoglobiini	Keskimuutos lähtötilanteesta (LS [†] -keskiarvo), g/dl	0,09	2,66	2,56
	LS-keskiarvon 95 %:n luottamusväli	(-0,5, 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	p-arvo			< 0,001
Verensiirtojen määrän keskiarvo (viikolta 5 viikolle 26)	n (keskihajonta)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	Ei laskettu
FACIT[†]-F-pistemäärä	Keskiarvo	33,66	43,15	
	Keskimuutos lähtötilanteesta (LS [†] -keskiarvo)	1,91	10,83	8,93
	LS-keskiarvon 95 %:n luottamusväli	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)
	p-arvo			< 0,001
Kokonaisbilirubiini*				
	Keskiarvo, µmol/l	33,95	12,12	
	Keskimuutos lähtötilanteesta	-1,83	-22,13	Ei laskettu
	Niiden potilaiden määrä, joilla arvo normalisoitui (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

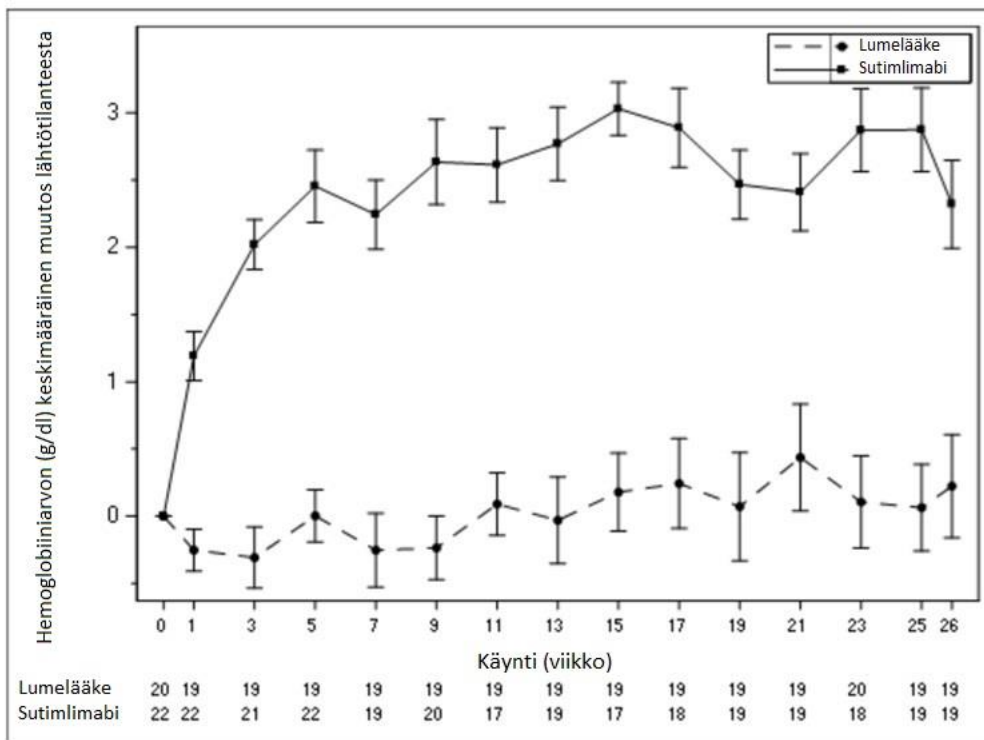
^aVasteen saanut määriteltiin potilaaksi, jonka hemoglobiiniarvo oli suurentunut lähtötilanteesta vähintään 1,5 g/dl hoidon arviointiajankohtana (keskiarvo viikoilta 23, 25 ja 26) ja joka ei ollut saanut verensiirtoa viikolta 5 viikolle 26 eikä muuta kylmäagglutiniinisairauden hoitoa kuin mikä oli sallittua tutkimussuunnitelman mukaan viikolta 5 viikolle 26.

*Bilirubiinia koskevien tietojen N = 18 lumeryhmässä ja N = 17 Enjaymo-ryhmässä pois lukien potilaat, joilla oli joko positiivinen Gilbertin oireyhtymän testitulosta tai ei testitulosta saatavilla

[†]LS: pienin neliösumma, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

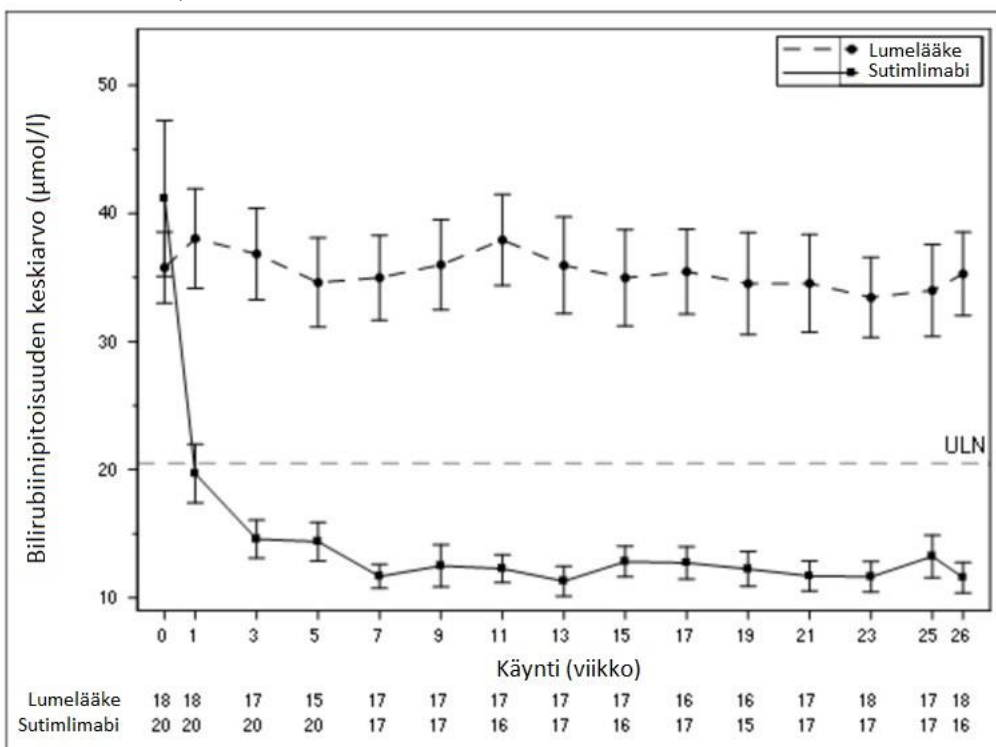
Hemoglobiiniarvon (Hb) keskimuutosta lähtötilanteesta kuvaava käyrä on esitetty alla kuvassa 1.

Kuva 1 CADENZA-tutkimus, osa A: Hemoglobiiniarvon (g/dl) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (+/--keskivirhe) käynnin mukaan



Bilirubiinipitoisuuksien keskiarvoja kuvaava käyrä käynnin mukaan on esitetty alla kuvassa 2.

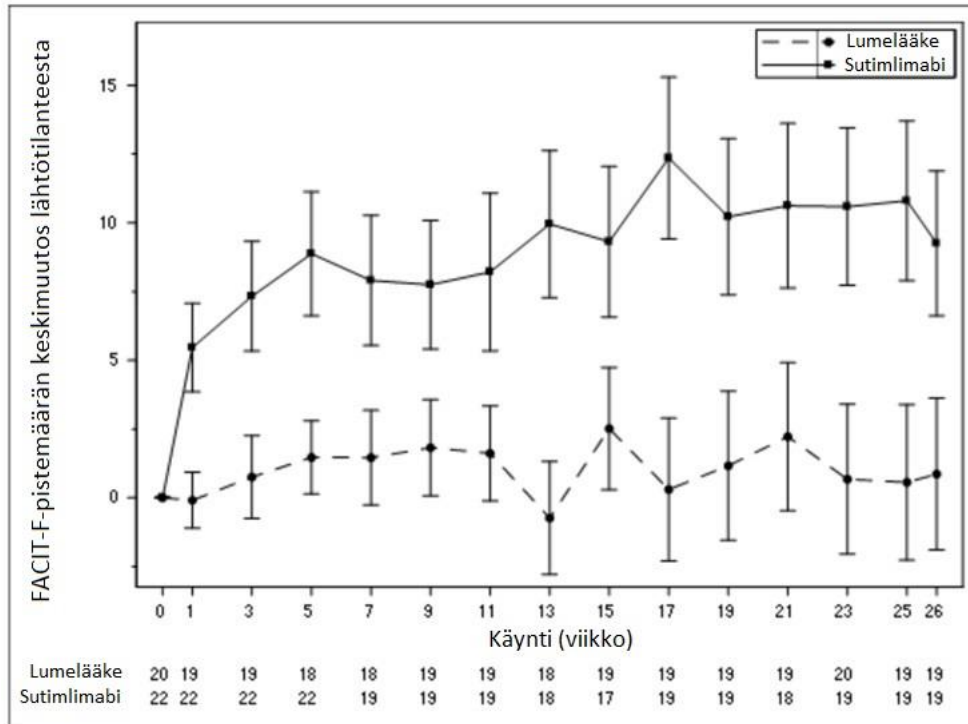
Kuva 2 – CADENZA-tutkimus, osa A: Bilirubiinipitoisuuden keskiarvo ($\mu\text{mol/l}$) (+/--keskivirhe) käynnin mukaan (pois lukien tutkittavat, joilla Gilbertin oireyhtymän testitulokset oli positiivinen tai tuntematon)



Terveysteen liittyvä elämäntila

FACIT-pistemäärien keskiarvon suureneminen osassa A on esitetty alla olevassa kuvassa 3.

Kuva 3 – CADENZA-tutkimus, osa A: FACIT-F-pistemäärän keskimuutos (keskivirhe) käynnin mukaan – Havainnot – Täydellinen analyysijoukko



Osassa B hemoglobiinipitoisuuksien keskiarvo pysyi suurempana kuin 11 g/dl, ja bilirubiinipitoisuuksien keskiarvo normalisoitui pitkäaikaisesti, mikä viittasi pysyvään hemolyysin vähenemiseen. Osassa A havaitut suurentuneet FACIT-F-pistemäärät säilyivät.

Kun tutkimuksen viimeinen Enjaymo-annos oli annettu, havaittiin hemolyysin uusiutumisen merkkejä ja oireita. 9 viikon kuluttua viimeisen annoksen antamisesta osassa B hemoglobiinipitoisuuden keskiarvo oli pienentynyt 2,41 g/dl (keskihajonta: 2,21) ja bilirubiinipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (keskihajonta: 18,14) viimeisistä hoidon aikana saatavilla olleista arvoista. FACIT-F-pistemäärän keskiarvo (31,29) palautui lähes lähtötasolle, ja pistemäärän muutoksen keskiarvo (keskihajonta) lähtötilanteeseen verrattuna oli -1,40 (11,48).

CARDINAL-tutkimus

24 potilaalle annettiin Enjaymo-valmistetta viikolle 25.

Teho perustui niiden potilaiden osuuteen, jotka täyttivät ensisijaiset päätemuuttujakriteerit: hemoglobiiniarvon suureneminen lähtötilanteeseen verrattuna vähintään 2 g/dl tai hemoglobiini vähintään 12 g/dl hoidon arviointijakohtana (keskiarvo viikoilta 23, 25 ja 26), ei verensiirtoa viikolta 5 viikolle 26 eikä muuta kylmäagglutiniinisairaudesta hoitoa kuin mikä oli sallittua tutkimussuunnitelman mukaan viikolta 5 viikolle 26. Potilaalle annettiin verensiirto, jos hemoglobiini laski seuraavien raja-arvojen mukaiseksi: $\text{Hb} < 7 \text{ g/dl}$ tai $\text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$, johon liittyi oireita. Kiellettyjä hoitoja olivat rituksimabi ainoana hoitona tai yhdessä solunsalpaajien kanssa.

Tehoa arvioitiin lisäksi seuraavilla toissijaisilla päätemuuttujilla: Enjaymo-valmisteen vaikutus hemoglobiiniarvoon ja hemolyysia mittaaviin laboratorioarvoihin, mukaan lukien kokonaisbilirubiinin keskimuutos lähtötilanteesta. Elämäntilanteen muutosta arvioitiin toissijaisena päätemuuttujana; mittarina oli FACIT-F-pistemäärän keskimuutos lähtötilanteesta. Tutkimusta varten kerättyihin,

täydentäviin tehoa koskeviin tietoihin sisältyi annettujen verensiirtojen määrä viiden hoitoviikon kuluttua.

Taulukossa 5 esitetään tehotulokset kylmäagglutiniinisairautta sairastavilla potilailla CARDINAL-tutkimuksessa.

Taulukko 5 – Tehotulokset kylmäagglutiniinisairautta sairastavilla potilailla CARDINAL-tutkimuksessa – osa A

Parametri	Tilastotieto	ENJAYMO N = 24
Vasteen saaneet ^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobiini	Keskimuutos lähtötilanteesta (LS [†] -keskiarvo), g/dl LS-keskiarvon 95 %:n luottamusväli	2,60 (0,74, 4,46)
Verensiirtojen määrän keskiarvo (viikolta 5 viikolle 26)	n	0,9
Kokonaisbilirubiini*	Keskiarvo, µmol/l Keskimuutos lähtötilanteesta (LS [†] -keskiarvo) Niiden potilaiden määrä, joilla arvo normalisoitui (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
Pisteet FACIT [†] -väsymysasteikolla	Keskiarvo Keskimuutos lähtötilanteesta (LS [†] -keskiarvo) LS-keskiarvon 95 %:n luottamusväli	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^aVasteen saanut määriteltiin potilaaksi, jonka hemoglobiiniarvo suureni lähtötilanteeseen verrattuna vähintään 2 g/dl tai hemoglobiiniarvo oli vähintään 12 g/dl hoidon arviointiajankohtana (keskiarvo viikoilta 23, 25 ja 26) ja joka ei ollut saanut verensiirtoa viikolta 5 viikolle 26 eikä muuta kylmäagglutiniinisairauden hoitoa kuin mikä oli sallittua tutkimussuunnitelman mukaan viikolta 5 viikolle 26.

*N = 21 bilirubiinitietojen osalta lukuun ottamatta potilaita, joilla oli Gilbertin oireyhtymä

†LS: pienin neliösumma, ULN: viitealueen yläraja, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Osassa B hemoglobiinipitoisuuksien keskiarvo pysyi suurempana kuin 11 g/dl, ja bilirubiinipitoisuuksien keskiarvo normalisoitui pitkäaikaisesti, mikä viittasi pysyvään hemolyysin vähenemiseen.

Kun tutkimuksen viimeinen Enjaymo-annos oli annettu, havaittiin hemolyysin uusiutumisen merkkejä ja oireita. 9 viikon kuluttua viimeisen annoksen antamisesta osassa B hemoglobiinipitoisuuden keskiarvo oli pienentynyt 2,28 g/dl (keskihajonta: 1,80) ja bilirubiinipitoisuuden keskiarvo oli suurentunut 24,27 µmol/l (keskihajonta: 13,51) viimeisistä hoidon aikana saatavilla olleista arvoista. FACIT-F-pistemäärien keskiarvo palautui kohti lähtötasoa, ja pistemäärän muutoksen keskiarvo (keskihajonta) verrattuna lähtötilanteessa ennen hoitoa todettuihin arvoihin oli 1,05 (8,15).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Enjaymo-valmisteiden käytöstä primaarin kylmäagglutiniinisairauden hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Iäkkäät potilaat

Enjaymo-valmisteella tehtyihin, kylmäagglutiniinisairautta arvioineisiin klinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista suurin osa (43/66, 65 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Raportoiduissa klinisissä kokemuksissa ei tullut esiin eroja vasteissa yli 65-vuotiaiden ja sitä nuorempien potilaiden välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Sutimlimabin farmakokinetiikkaa tarkasteltiin 24 potilaalla (CARDINAL-tutkimuksessa) ja 42 potilaalla (CADENZA-tutkimuksessa). Näistä potilaista 51 sai hoitoa 6 500 mg:n annoksella ja 15 potilasta 7 500 mg:n annoksella annostussuosituksen mukaisesti. Kokonaisaltistukset vakaassa tilassa ehdotetulla annostusohjelmalla on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6 – Vakaan tilan altistusparametrit, keskiarvo (keskihajonta)

CARDINAL ja CADENZA	Annos (mg)	C _{min} (µg/ml)*	AUC _{ss} (µg·h/ml)*
Keskiarvo	6 500 (n = 51)	1 397 (721)	697 449 (256 234)
(keskihajonta)	7 500 (n = 15)	1 107 (661)	576 017 (253 776)

* Lyhenteet: AUC_{ss} = kahden peräkkäisen annoksen annon välinen käyrän alle jäävä pinta-ala, kun vakaa tila on saavutettu; C_{min} = minimipitoisuus vakaassa tilassa määritettynä 1 tunti ennen seuraavan annoksen antoa

Vakaa tila saavutettiin viikkoon 7 mennessä sutimlimabihoidon aloittamisen jälkeen, ja kumulaatiosuhde oli alle 2.

Jakautuminen

Sentraalinen ja perifeerinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli noin 5,8 l potilailla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus.

Biotransformaatio

Sutimlimabi on proteiini. Yleisesti tiedetään, että vasta-aineet metaboloituvat hajoamalla pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Sutimlimabin puoliintumisaika riippuu sen pitoisuudesta plasmassa. Sutimlimabin vakaan tilan terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on kokonaispuhdistuman (lineaarinen ja ei-lineaarinen puhdistuma) perusteella 16 päivää.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kerta-annosten annon jälkeen sutimlimabin puhdistuma pieneni alkuvaiheessa voimakkaasti, kun annokset olivat alle 30 mg/kg (noin 2 g); 60–100 mg/kg:n sutimlimabiannoksilla puhdistuma ei enää ollut riippuvainen annoksesta.

Erityisryhmät

Sutimlimabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolen, iän eikä maksan tai munuaisten vajaatoiminnan perusteella. Vakaan tilan altistusasteiden (C_{max}, C_{min} ja AUC) arviointi perustui 6 500 mg:n (potilaan paino < 75 kg) ja 7 500 mg:n (potilaan paino ≥ 75 kg) annoksiin, jotka annettiin päivinä 0 ja 7 ja sen jälkeen 14 päivän välein. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tarkasteltiin 101 miespuolista ja 95 naispuolista tutkittavaa, ja havaitut altistusparametrit olivat sukupuolten välillä samankaltaiset.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tarkasteltiin tutkittavien rotua (94 valkoihoista, 10 mustaihoista, 42 aasialaista) ja havaitut altistusparametrit olivat näiden tutkittavien välillä samankaltaiset.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan paino ja etninen tausta (japanilaiset vs. ei-japanilaiset) vaikuttivat sutimlimabin farmakokinetiikkaan. Tutkittavilla, joiden paino oli suurempi, havaittiin altistuksen olevan pienempi. Tutkimusten välisen vertailun perusteella sutimlimabin AUC₀₋₁₆₈ oli 30–100 mg/kg:n annosten jälkeen jopa 38 % suurempi japanilaisilla kuin ei-japanilaisilla tutkittavilla.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Yli 100 µg/ml:n sutimlimabipitoisuus esti klassisen tien aktivaatiota maksimaalisesti. Ehdotetulla annostusohjelmalla saatiin vakaassa tilassa riittävä sutimlimabialtistus, jotta vaikutukset hemoglobiini- ja bilirubiiniarvoihin ja C4-kokonaispitoisuuksiin olivat kliinisesti merkittävät.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jaavanmakakeilla tehdyssä tehostetussa pre- ja postnataalista kehitystä (enhanced pre- and post-natal development, ePPND) koskeneessa tutkimuksessa ei havaittu merkkejä haitallisista vaikutuksista kehitykseen, kun sutimlimabia annettiin laskimoon organogeneesista synnytykseen asti annoksilla, joilla saavutettu altistus vastasi noin 2–3-kertaisesti ihmiselle suositellulla enimmäisannostuksella koituvia AUC-arvoja. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa sutimlimabia annettiin jaavanmakakeille annoksilla, joilla saavutettu altistus vastasi enimmillään noin 4-kertaisesti ihmiselle suositeltua annosta, ei havaittu lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia.

Eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa olisi arvioitu sutimlimabin karsinogeenisuutta.

Jaavanmakakeilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80 (E 433)
Natriumkloridi
Dinatriumfosfaatti (E 339)
Natriumdivetyfosfaatti (E 339)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullon

3 vuotta

Lääkevalmisteen säilytys avaamisen jälkeen:

Valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 16 tuntia 18–25 °C:ssa tai 72 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei

injektiopullojen avaamista ja niiden sisällön yhdistämistä infuusiopussiin ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys injektiopullon ensimmäisen käyttökerran jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

22 ml liuosta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (butylikumia), suljin (alumiinia) ja irtinapsautettava korkki.

Pakkauksessa on 1 tai 6 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Enjaymo toimitetaan liuoksena kerta-annosinjektiopullossa, ja terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava se aseptista tekniikkaa noudattaen.

Valmistelu

1. Ota Enjaymo jääkaapista. Jotta vaahtoaminen olisi mahdollisimman vähäistä, älä ravista.
2. Tarkasta injektiopullot silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen valmisteen antoa. Liuos on samea ja väritön tai kellertävä neste. Älä anna valmistetta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
3. Vedä suositellun annoksen mukaan (ks. taulukko 1) laskettu tilavuus valmistetta tarvittavasta määrästä injektiopulloja ja lisää tyhjään infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon jäljelle jäänyt liuos.
4. Valmisteltu liuos on annettava välittömästi. Säilytys, ks. kohta 6.3.

Anto

1. Anna infuusioliuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi (18–25 °C) ennen antoa. Katso infuusionopeus taulukosta 1, ks. kohta 4.2. Infuusio annetaan 1–2 tunnin aikana potilaan painon mukaan. Anna infuusio aina 0,22 mikronin suodattimen kautta, jossa on polyetterisulfonista (PES) valmistettu kalvo. Infuusionesteen lämmitintä voidaan käyttää; 40 °C:n lämpötilaa ei saa ylittää.
2. Infuusiokatetri ja letkut on esitäytettävä annettavalla liuoksella juuri ennen infuusiota ja huuhdeltava välittömästi infuusion päättymisen jälkeen riittävällä määrällä (noin 20 ml) 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.
3. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Enjaymo-infuusioliuoksen ja polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen di(2-etyyliheksyyli)ftalaatilla (DEHP) pehmenettyjen tai etyylivinyyliasetaatista (EVA) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen infuusiopussien; DEHP:llä pehmenetystä PVC:stä, DEHP-vapaasta polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE) valmistettujen infuusiokustojen; eikä polykarbonaatista (PC) tai akryylinitriilibutadienistyreenistä (ABS) valmistettujen injektiopulloliitinten välillä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Enjaymo on myynnissä, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän Enjaymo-valmistetta, toimitetaan seuraava koulutusmateriaali:

- Lääkärin opas
- Potilaan opas

Näillä välitetään keskeiset turvallisuusviestit, jotka koskevat vakavien infektioiden tärkeää tunnistettua riskiä ja meningokokki-infektioiden tärkeää mahdollista riskiä.

Lääkärin oppaassa:

- kerrotaan lääkäreille, että potilaat on rokotettava (viimeisten voimassa olevien pitkäkestoista komplementtipuutosta sairastaville potilaille annettujen paikallisten rokotussuositusten mukaisesti) ennen Enjaymo-hoidon aloittamista
- suositellaan potilaan tarkkailua hoidon aikana infektion varhaisten merkkien ja oireiden varalta
- suositellaan yksilöllistä potilasneuvontaa.

Potilaan oppaassa:

- lisätään tietoisuutta infektioriskin suurenemisesta ja rokotustarpeesta
- lisätään tietoisuutta infektion varhaisista merkeistä ja oireista ja tarpeesta hakeutua välittömästi hoitoon, jos niitä ilmenee.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Enjaymo 50 mg/ml infuusioneste, liuos
sutimlimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 100 mg sutimlimabia 22 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Polysorbaatti 80, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
50 mg/ml
1 injektiopullo
6 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lisätietoa: skanna QR-koodi tai käy osoitteessa www.enjaymo.info.sanofi

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSEN ETIKETTI: INJEKTIOPULLO/LASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enjaymo 50 mg/ml infuusio
sutimlimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 1 100 mg sutimlimabia 22 ml:ssa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Polysorbaatti 80 (E 433), natriumkloridi, dinatriumfosfaatti (E 339), natriumdivetyfosfaatti (E 339), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infusioneste, liuos
50 mg/ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

i.v.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä ravista.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Enjaymo 50 mg/ml infuusioneste, liuos sutimlimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Enjaymo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enjaymo-valmistetta
3. Miten Enjaymo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Enjaymo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Enjaymo on ja mihin sitä käytetään

Enjaymo sisältää vaikuttavana aineena sutimlimabia ja kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Harvinaisessa veritaudissa, kylmäagglutiniinisairaudessa, immuunijärjestelmän tietyt vasta-aineet sitoutuvat punasoluihin. Tämä saa aikaan punasolujen hajoamisen (hemolyyttisen anemian), kun komplementin klassinen tie (immuunijärjestelmän osa) aktivoituu. Enjaymo estää tämän immuunijärjestelmän osan aktivoitumista.

Enjaymo-valmistetta käytetään estämään hemolyyttista anemiaa aikuisilla, joilla on kylmäagglutiniinisairaus. Näin lievitetään anemiaa ja väsymystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enjaymo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Enjaymo-valmistetta

- jos olet allerginen sutimlimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Enjaymo-valmistetta.

Infektiot

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin infektio, esimerkiksi pitkäaikainen infektio, kuten HIV tai B- tai C-hepatiitti, tai jos elimistösi kyky torjua infektioita on heikentynyt.

Rokotukset

Tarkista lääkäriltä, että sinut on rokotettu asianmukaisesti ja että olet saanut myös meningokokki- ja streptokokkirokotteet.

Rokotteet on suositeltavaa antaa vähintään 2 viikkoa ennen Enjaymo-hoidon aloittamista. Ota huomioon, että rokottaminen ei aina estä tämäntyyppisiä infektioita. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyy infektion merkkejä, ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Allergiset reaktiot

Hakeudu välittömästi hoitoon, jos havaitset allergisen reaktion merkkejä, kun saat tai olet saanut tätä lääkettä. Katso oireet kohdasta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita saattaa ilmetä infuusion aikana tai välittömästi infuusion jälkeen. Kerro terveydenhuollon ammattilaiselle välittömästi, jos sinulla ilmenee Enjaymo-infuusioon liittyviä oireita. Lisätietoa oireista, ks. kohta 4. ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Systeeminen lupus erythematosus (SLE)

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin autoimmuunisairaus, kuten systeeminen lupus erythematosus (SLE) eli punahukka. Hakeudu lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu SLE:n oireita, kuten nivelkipua tai nivelten turvotusta, ihottumaa poskissa ja nenässä tai selittämätöntä kuumetta.

Lapset ja nuoret

Enjaymo-valmistetta ei pidä käyttää lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska kylmäagglutiniinisairautta ei yleensä ilmene tämän ikäisillä.

Muut lääkevalmisteet ja Enjaymo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Ei tiedetä, voiko Enjaymo-valmisteesta olla haittaa syntymättömälle lapselle. Jos olet raskaana, sinulle saa antaa Enjaymo-valmistetta vain, jos lääkäri on nimenomaan suositellut sitä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Enjaymo rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä. Sinun täytyy päättää yhdessä lääkärin kanssa, voitko imettää vai annetaanko sinulle Enjaymo-valmistetta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Enjaymo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg/ml tai 77 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektioipullo. Tämä vastaa 3,85 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Enjaymo-valmistetta annetaan

Enjaymo-valmisteen antaa terveydenhuollon ammattilainen. Se annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona). Sinulle annettava annos riippuu painostasi.

Infuusio kestää yleensä 1–2 tuntia. Jokaisen infuusion jälkeen sinua tarkkaillaan allergisten reaktioiden varalta: ensimmäisen infuusion jälkeen vointiasi tarkkaillaan vähintään 2 tunnin ajan. Seuraavien infuusioiden jälkeen vointiasi tarkkaillaan vähintään 1 tunnin ajan.

Yleensä potilaille annetaan

- Enjaymo-aloitusannos
- toinen Enjaymo-annos viikkoa myöhemmin
- sen jälkeen Enjaymo-annos 2 viikon välein.

Kotona annettavat infuusiot

- Sinulle annetaan Enjaymo-valmistetta vähintään kolmen kuukauden ajan terveydenhuollon yksikössä.
- Tämän jälkeen lääkäri saattaa harkita sinulle kotona annettavia Enjaymo-infuusioita.
- Kotona annettavat infuusiot antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Jos sinulle annetaan enemmän Enjaymo-valmistetta kuin pitäisi

Tämän lääkkeen antaa terveydenhuollon ammattilainen. Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu liian suuri Enjaymo-annos, kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohtat käyttää Enjaymo-valmistetta

Jos et pääse tulemaan vastaanottokäynnille, jolla Enjaymo-infuusio piti antaa, ota heti yhteyttä lääkäriin ja varaa uusi aika infuusion antoa varten.

Jos lopetat Enjaymo-valmisteen käytön

Enjaymo-valmisteen vaikutukset heikkenevät hoidon päätyttyä. Jos Enjaymo-hoitosi lopetetaan, lääkärin on seurattava vointiasi kylmäagglutiniinisairauden merkkien ja oireiden palaamisen varalta. Oireet johtuvat punasolujen hajoamisesta, ja niitä voivat olla esimerkiksi väsymys, hengenahdistus, nopea sydämen syke tai virtsan tumma väri.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset allergisen reaktion merkkejä, kun sinulle annetaan tätä lääkettä tai pian sen jälkeen, kerro tästä välittömästi sinulle Enjaymo-valmistetta antavalle terveydenhuollon ammattilaiselle. Tällaisia merkkejä voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittava ihottuma tai paukumia
- pyöritys.

Jos infuusion aikana ilmenee tällaisia oireita, infuusio on lopetettava välittömästi.

Jos havaitset infuusioon liittyvän reaktion merkkejä, kun sinulle annetaan tätä lääkettä, kerro tästä välittömästi sinulle Enjaymo-valmistetta antavalle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Yleinen (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä). Tällaisia merkkejä voivat olla

- pahoinvointi
- punastumisen tunne
- päänsärky
- hengenahdistus
- nopea sydämen syke.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee infektion oireita tai merkkejä, joita voivat olla

- kuume, johon saattaa liittyä ihottuma, vilunväristykset, flunssan kaltaiset oireet, yskä/hengitysvaikeudet, päänsärky, johon liittyy pahoinvointia, oksentelu, niskan jäykkyys, selän jäykkyys, sekavuus, silmien valoherkkyys, kipu virtsatessa tai tihentynyt virtsaamistarve.
- infektiot: virtsateiden, ylähengitysteiden, vatsan ja suoliston infektiot, nuhakuume, nuha ovat hyvin yleisiä (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
- infektiot: alahengitysteiden ja virtsateiden infektiot, herpesinfektio ovat yleisiä (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä).

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista muista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- päänsärky
- korkea verenpaine
- huono verenkierto ja ihon värimuutokset käsissä ja jalkaterissä reaktiona kylmyyteen ja stressiin (Raynaud'n ilmiö, akrosyanoosi)
- vatsakipu
- pahoinvointi.

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- infuusioon liittyvät reaktiot
- kuume
- palelu
- huimaus
- aura
- matala verenpaine
- ripuli
- vatsavaivoja
- suun haavauma (aftahaavauma)
- tuntemuksia rinnassa
- kutina.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Enjaymo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Enjaymo-valmistetta ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen on vastuussa siitä, että mahdollisesti käyttämättä jäänyt valmiste hävitetään asianmukaisesti. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Enjaymo sisältää

- Vaikuttava aine on sutimlimabi. Yksi injektiopullo, jossa on 22 ml liuosta, sisältää 1 100 mg sutimlimabia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 80 (E 433), natriumkloridi, dinatriumfosfaatti (E 339), natriumdivetyfosfaatti (E 339) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia (ks. kohta 2 ”Enjaymo sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Enjaymo on samea, väritön tai kellertävä infuusioliuos, jossa ei käytännössä ole hiukkasia.

Pakkauksessa on 1 tai 6 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla ja sivustolla www.enjaymo.info.sanofi. Siihen voi myös tutustua skannaamalla älypuhelimella alla olevan QR-koodin (joka on painettu myös ulkopakkaukseen).

<QR-koodin paikka>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

Valmistelu

Enjaymo toimitetaan liuoksena kerta-annosinjektiopullossa, ja terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava se aseptista tekniikkaa noudattaen.

1. Ota Enjaymo jääkaapista. Jotta vaahtoaminen olisi mahdollisimman vähäistä, älä ravista.
2. Tarkasta injektiopullot silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen valmisteeseen antoa. Liuos on samaa ja väritön tai kellertävä neste. Älä anna valmistetta, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
3. Vedä laskettu määrä valmistetta asianmukaisesta määrästä injektiopulloja suositellun annoksen mukaisesti (ks. infuusionopeuden viitetaulukko, taulukko 1) ja siirrä se tyhjiin infuusiopussiin. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti jäänyt käyttämätön lääke.
4. Valmisteltu liuos on annettava välittömästi.

Anto

1. Anna infuusioliuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi (18–25 °C) ennen antoa. Katso infuusionopeus taulukosta 1. Infuusio annetaan 1–2 tunnin aikana potilaan painon mukaan. Anna infuusio aina 0,22 mikronin suodattimen kautta, jossa on polyeetterisulfonista (PES) valmistettu kalvo. Infuusionesteen lämmitintä voidaan käyttää; 40 °C:n lämpötilaa ei saa ylittää.
2. Infuusiokatetri ja letkut on esitötettävä annettavalla liuoksella juuri ennen infuusiota ja huuhdeltava välittömästi infuusion päättymisen jälkeen riittävällä määrällä (noin 20 ml) natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %).
3. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Enjaymo-infuusioliuoksen ja polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen di(2-etyyliheksyyli)ftalaatilla (DEHP) pehmenneitten tai etyylivinyyliasetaatista (EVA) tai polyolefiinista (PO) valmistettujen infuusiopussien; DEHP:llä pehmenneitten PVC:stä, DEHP-vapaasta polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE) valmistettujen infuusiokustojen; eikä polykarbonaatista (PC) tai akryylnitriilibutadieenistyreeneistä (ABS) valmistettujen injektiopulloliitinten välillä.

Taulukko 1 – Infuusionopeuden viitetaulukko

Painon vaihteluväli	Annos (mg)	Tarvittava injektiopullojen määrä	Tilavuus (ml)	Infuusion maksiminopeus
Vähintään 39 kg – alle 75 kg	6 500	6	130	130 ml/tunti
Vähintään 75 kg	7 500	7	150	150 ml/tunti

Säilytysolosuhteet

Avaamaton injektiopullo

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamisen jälkeen

- Valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 16 tuntia 18–25 °C:ssa tai 72 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi.
- Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:ssa tai 8 tuntia huoneenlämmössä, ellei injektioipullojen avaamista ja niiden sisällön yhdistämistä infuusiopussiin ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kotona annettavat infuusiot

Kotona annettavat infuusiot antaa terveydenhuollon ammattilainen.

Jos infuusion antoa kotona harkitaan, päätöksen on perustuttava potilaan yksilöllisiin kliinisiin ominaisuuksiin ja yksilöllisiin tarpeisiin. Jos infuusioiden antaminen siirretään hoitoyksiköstä potilaan kotiin, on varmistettava, että käytettävissä on hoitavan lääkärin määräysten mukainen asianmukainen infrastruktuuri ja riittävät resurssit. Enjaymo-infuusioiden antamista kotona voidaan harkita potilaille, jotka ovat sietäneet hoitoyksikössä annetun infuusion hyvin ja joilla ei ole ilmennyt infuusion liittyviä reaktioita. Kun arvioidaan potilaan soveltuvuutta infuusioiden antoon kotona, potilaan perussairaudet ja kyky sitoutua kotona annettaviin infuusiioihin liittyviin vaatimuksiin on otettava huomioon. Lisäksi on otettava huomioon seuraavat kriteerit:

- Potilaalla ei saa olla parhaillaan sellaista samanaikaista sairautta, joka lääkärin mielestä saattaa suurentaa potilaalle koituvia riskejä, jos infuusio annetaan kotona hoitoyksikön sijaan. Ennen kuin infuusioita aletaan antaa kotona, on tehtävä kattava arviointi sen varmistamiseksi, että potilaan terveydentila on vakaa.
- Enjaymo-infuusion annon on täytynyt onnistua kliinisessä hoitoympäristössä (sairaalassa tai avoterveydenhuollossa) vähintään kolmen kuukauden ajan kylmäagglutiniinisairauden hoitoon perehtyneen lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.
- Potilaan on oltava halukas ja kykenevä noudattamaan kotona annettaviin infuusiioihin liittyviä menettelyjä ja hoitavan lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen antamia suosituksia.
- Kotona infuusiota antavan terveydenhuollon ammattilaisen on oltava koko ajan paikalla infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia kotona annettavan infuusion aikana, infuusion anto on keskeytettävä välittömästi, asianmukainen hoito on aloitettava ja asiasta on ilmoitettava hoitavalle lääkärille. Tällaisissa tapauksissa hoitavan lääkärin on päätettävä, annetaanko infuusioita myöhemmin ja jos annetaan, annetaanko ne sairaalassa vai valvotusti avoterveydenhuollossa.