

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje milliliter infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg sutimlimab*.
En injektionsflaska innehåller 100 mg sutimlimab i 22 ml.

* Sutimlimab är en immunglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp (mAb) framställd med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler).

Hjälpämne med känd effekt

Varje milliliter infusionsvätska, lösning innehåller 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion)

Opaliserande, färglös till svagt gulaktig lösning, näst intill fri från partiklar, med ett pH på cirka 6,1 och osmolalitet på 268–312 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enjaymo är avsett för behandling av hemolytisk anemi hos vuxna patienter med köldagglutininsjukdom (CAD).

4.2 Dosering och administreringsätt

Enjaymo måste administreras av sjukvårdspersonal och övervakas av en läkare med erfarenhet av hantering av patienter med hematologiska sjukdomar.

Dosering

Patienterna ska vaccineras enligt de mest aktuella lokala rekommendationerna för patienter med bestående komplementbrist (se avsnitt 4.4).

Den rekommenderade dosen baseras på kroppsvikt. För patienter som väger 39 kg till mindre än 75 kg är den rekommenderade dosen 6 500 mg och för patienter som väger 75 kg eller mer är den rekommenderade dosen 7 500 mg. Enjaymo administreras intravenöst varje vecka under de första två veckorna och därefter varannan vecka. Enjaymo ska administreras vid de rekommenderade tidpunkterna enligt dosschemat eller inom två dagar före eller efter dessa tidpunkter (se avsnitt 4.4).

Enjaymo är avsett för kontinuerlig användning som kronisk behandling, om inte utsättning av Enjaymo är kliniskt indicerad.

Glömd dos

Om en dos missas, ska den missade dosen administreras så snart som möjligt. Om det går mer än 17 dagar efter den sista dosen, ska behandlingen återupptas med administrering varje vecka under de första två veckorna och därefter varannan vecka.

Särskilda populationer

Äldre

Inga dosjusteringar är nödvändiga för patienter i åldern 65 år och äldre med köldagglutininsjukdom (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Enjaymo för barn under 18 år vid behandling av köldagglutininsjukdom.

Administreringssätt

Enjaymo är endast avsett för intravenös infusion. Administrera det inte som en intravenös stöt- eller bolusdos. Anvisningar om beredning och administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter beredning ska Enjaymo infusionslösning administreras intravenöst med den infusionshastighet som anges i tabell 1.

Tabell 1 - Referenstabell för infusioner

Kroppsviktsintervall	Dos (mg)	Antal injektionsflaskor som behövs	Volym (ml)	Maximal infusionshastighet
39 kg eller mer till mindre än 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg eller mer	7500	7	150	150 ml/h

Patienter med hjärt-lungsjukdom kan få infusionen under 120 minuter.

Om en biverkning inträffar under administreringen av Enjaymo, kan infusionen saktas ner eller avbrytas enligt läkarens bedömning. Om överkänslighetsreaktioner uppstår, ska Enjaymo sättas ut och lämplig behandling påbörjas. Patienten ska övervakas i minst två timmar efter den första infusionen för tecken eller symtom på en infusionsrelaterad reaktion och/eller överkänslighetsreaktion. Patienten ska övervakas en timme efter de efterföljande infusionerna för tecken eller symtom på en infusionsrelaterad reaktion.

Infusion i hemmet

Infusioner i hemmet ska utföras av sjukvårdspersonal.

Beslutet att överväga infusion i hemmet ska baseras på patientens individuella kliniska egenskaper och individuella behov. Övergång av infusion från en klinisk enhet till administration i hemmet

innebär att säkerställa att lämplig utrustning och sjukvårdspersonal finns tillgängliga enligt den behandlande läkarens anvisningar. Infusion av Enjaymo i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat sina infusioner väl på en klinisk enhet och inte har haft infusionsrelaterade reaktioner. Patientens underliggande samtida sjukdomar och förmåga att följa kraven för infusion i hemmet ska beaktas vid bedömning av patientens lämplighet för att få infusion i hemmet. Dessutom ska följande kriterier beaktas:

- Patienten får inte ha något pågående samtidigt tillstånd som enligt läkaren kan utsätta patienten för en högre risk vid infusion i hemmet än vid infusion på en klinik. En omfattande utvärdering ska göras innan infusion i hemmet påbörjas för att säkerställa att patienten är medicinskt stabil.
- Patienten ska ha fått infusion med Enjaymo utan problem på en klinik (på sjukhus eller inom öppenvård) åtminstone i tre månader under överinseende av läkare eller sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med köldagglutininsjukdom.
- Patienten ska vara villig och ha förmågan att följa procedurerna för infusion i hemmet och den behandlande läkarens eller sjukvårdspersonalens rekommendationer.
- Sjukvårdspersonalen som ger infusionen i hemmet ska vara tillgänglig hela tiden under infusionen i hemmet och minst 1 timme efter infusionen.

Om patienten får biverkningar under infusionen i hemmet, ska infusionen avbrytas omedelbart, lämplig medicinsk behandling påbörjas (se avsnitt 4.4) och den behandlande läkaren informeras. I sådana fall ska den behandlande läkaren avgöra om efterföljande infusioner ska ges och om infusionerna ska ges på ett sjukhus eller inom öppenvård under övervakning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Enjaymo riktas mot den klassiska vägen av komplementsystemet, specifik bindning till komplementproteinets komponent 1, s-subkomponenten (C1s) och förhindrar klyvningen av komplementproteinets C4. Även om lektinvägen och de alternativa vägarna förblir opåverkade kan patienterna ha ökad känslighet för allvarliga infektioner, särskilt infektioner orsakade av kapslade bakterier, till exempel *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*. Patienter ska vaccineras mot kapslade bakterier innan behandling med Enjaymo påbörjas, se ”Vaccinationer” nedan.

I kliniska studier avseende köldagglutininsjukdom har allvarliga infektioner, inklusive sepsis, rapporterats hos patienter som behandlats med Enjaymo (se avsnitt 4.8). Behandling med Enjaymo ska inte påbörjas hos patienter med aktiva, allvarliga infektioner. Patienter ska övervakas för tidiga tecken och symtom på infektioner och uppmanas att omedelbart uppsöka medicinsk vård om sådana symtom uppkommer.

Patienter med virushepatit och hiv uteslöts från de kliniska studierna. Patienter måste informera läkaren före och under behandlingen om de har diagnostiserats med hepatit B-infektion, hepatit C-infektion eller hivinfektion. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hepatit B-infektion, hepatit C-infektion eller hivinfektion i anamnesen.

Vaccinationer

Patienterna ska vaccineras enligt aktuella lokala rekommendationer för patienter med bestående komplementbrist, inklusive meningokock- och streptokockvacciner. Patienterna ska återvaccineras i enlighet med lokala rekommendationer.

Patienter utan tidigare vaccination mot kapslade bakterier ska immuniseras minst 2 veckor före den första dosen av Enjaymo. Om akut behandling med Enjaymo är indicerad hos en ovaccinerad patient ska vaccin(erna) administreras så snart som möjligt. Fördelarna och riskerna med antibiotikaproylax för förebyggande av infektioner hos patienter som behandlas med Enjaymo har inte fastställts.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom med andra proteinprodukter kan administrering av Enjaymo orsaka överkänslighetsreaktioner, såsom anafylaxi. I kliniska studier observerades inga allvarliga överkänslighetsreaktioner med Enjaymo. Om överkänslighetsreaktioner uppstår, ska Enjaymo sättas ut och lämplig behandling påbörjas.

Infusionsrelaterade reaktioner

Administrering av Enjaymo kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner under infusion eller omedelbart efter infusion (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas med avseende på infusionsrelaterade reaktioner och infusionen ska avbrytas om en reaktion uppstår och lämplig behandling påbörjas.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Individer med ärftlig klassisk komplementbrist har en högre risk för SLE. Patienter med SLE uteslöts från kliniska studier med Enjaymo. Patienter som behandlas med Enjaymo ska övervakas för tecken och symtom på SLE och utvärderas på lämpligt sätt. Enjaymo ska användas med försiktighet hos patienter med SLE eller tecken och symtom på SLE.

Övervakning av manifestationer av köldagglutininsjukdom efter utsättning av Enjaymo

Effekterna på hemolys minskar efter avslutad behandling. Patienterna ska därför övervakas med avseende på tecken och symtom på hemolys vid utsättande av behandling.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg per ml eller 77 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Enjaymo orsakar sannolikt inte cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner, eftersom det är ett rekombinant humant protein. Interaktionen av sutimlimab med CYP-substrat har inte studerats. Sutimlimab minskar dock nivåerna av proinflammatoriska cytokiner hos patienter, liksom IL-6 som är känt att minska uttrycket av specifika CYP450-leverenzym (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4). Därför ska försiktighet iakttas när behandling med sutimlimab påbörjas eller avslutas hos patienter som också får CYP450 3A4-, 1A2-, 2C9- eller C19-substrat, särskilt om de har ett smalt terapeutiskt index (såsom warfarin, karbamazepin, fenytoin och teofyllin), och doserna ska vid behov justeras.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av sutimlimab hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Humana IgG-antikroppar passerar placentabariären och därför kan sutimlimab överföras från modern till det utvecklande fostret.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av sutimlimab under graviditet. Sutimlimab ska endast ges under graviditet om det är klart indicerat.

Amning

Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjölk under de första dagarna efter födseln, men koncentrationen minskar till låga nivåer snart efter födseln. En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas under denna korta period. Det är okänt om sutimlimab/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med sutimlimab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekter av sutimlimab på manlig och kvinnlig fertilitet har inte studerats hos djur. I studier med upprepade doser av sutimlimab med exponering vid upp till cirka 4 gånger den rekommenderade dosen till människa observerades inga effekter på reproduktionsorganen hos cynomolgusapor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enjaymo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Enjaymo i de kliniska studierna CADENZA och CARDINAL var huvudvärk, hypertoni, urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, illamående, buksmärta, infusionsrelaterade reaktioner och cyanos (rapporterad som akrocyanos).

Lista med biverkningar i tabellformat

Säkerhetsutvärderingen av Enjaymo hos patienter med köldagglutininsjukdom baserades främst på data från 66 patienter som deltog i den randomiserade placebokontrollerade fas 3-studien (CADENZA) och en öppen enarmad studie (CARDINAL).

I tabell 2 listas biverkningar som observerats i studierna CADENZA och CARDINAL uppdelade efter organsystem och frekvens enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp är biverkningar presenterade i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Lista med biverkningar i studierna CADENZA och CARDINAL

MedDRA-organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion Cystit Övre luftvägsinfektioner ^a Nasofaryngit ^b Gastroenterit Rinit	Nedre luftvägsinfektioner ^c Urosepsis Urinvägsinfektion orsakad av <i>Escherichia coli</i> Bakteriell urinvägsinfektion Bakteriell cystit Munherpes Herpes simplex-viremi Herpes zoster
Allmänna sjukdomar och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia ^f Köldkänsla ^f Infusionsrelaterade reaktioner ^f
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Aura ^f Yrsel ^{f*}
Blodkärl	Hypertoni ^d Cyanos (rapporterad som akrocyanos) Raynauds fenomen	Hypotoni ^{f*} Stresskardiomyopati ^f
Magtarmkanalen	Buksmärtor ^e Illamående	Diarré ^f Dyspepsi ^f Aftösa sår ^f
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Obehag i bröstet ^{f*}
Hud och subkutan vävnad		Klåda ^{f*}

^a**Övre luftvägsinfektioner:** övre luftvägsinfektion, bronkit och virusinfektion i övre luftvägarna

^b**Nasofaryngit:** nasofaryngit, faryngit

^c**Nedre luftvägsinfektion:** *Klebsiella pneumoniae*, covid-19-pneumoni, nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i luftvägarna, luftvägsinfektion, pneumoni

^d**Hypertoni:** hypertoni, förhöjt blodtryck, essentiell hypertoni, hypertensiv kris, vitrockshypertoni

^e**Buksmärtor:** buksmärtor, smärta i nedre delen av buken, smärta i övre delen av buken, ömhet i buken

^f**Infusionsrelaterad reaktion:** alla inträffade inom 24 timmar efter att infusionen med Enjaymo påbörjades. *Händelser som tyder på överkänslighetsreaktioner är inkluderade i tabellen.

Allvarliga infektioner

Av de 66 patienterna som deltog i studierna CADENZA och CARDINAL rapporterades allvarliga infektioner hos 10 (15,2 %) patienter. Allvarliga infektioner som listas i biverkningstabellen inkluderar luftvägsinfektion [*Klebsiella pneumoniae* (n = 1), luftvägsinfektion (n = 1), covid-19-pneumoni (n = 1)], urinvägsinfektion [urosepsis (n = 1), urinvägsinfektion (n = 1), bakteriell urinvägsinfektion (n = 1)], herpes zoster (n = 1). Sutimlimab avbröts hos en patient på grund av en allvarlig infektion med *Klebsiella pneumoniae* med dödlig utgång. Inga andra fall av infektioner med dödlig utgång rapporterades. Se avsnitt 4.4 för information om vaccinationsrekommendationer för allvarliga infektioner och övervakning av tidiga tecken och symtom på infektioner.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten av sutimlimab utvärderades hos patienter med köldagglutininsjukdom i studierna CARDINAL och CADENZA vid baslinjen, under behandlingsperioden och i slutet av behandlingen (vecka 26). Två av de 24 patienterna (8,3 %) som inkluderades i studien CARDINAL och som fick minst en dos av sutimlimab utvecklade behandlingsutlösta anti-läkemedelsantikroppar (ADA). I studien CADENZA utvecklade 6 av 42 patienter som behandlades med sutimlimab (14,3 %)

behandlingsutlösta ADA. Dessa ADA var övergående med låg titer och förknippades inte med förändringar i den farmakokinetiska profilen, det kliniska svaret eller biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av överdosering rekommenderas omedelbart avbrytande av infusionen och noggrann övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA55

Verkningsmekanism

Sutimlimab är en monoklonal antikropp av IgG, subtyp 4 (IgG4) som hämmar den klassiska vägen och specifikt binder till komplementproteinets komponent 1, s-subkomponenten (C1s), ett serinproteas som klyver C4. Aktiviteten av lektinvägen och den alternativa vägen av komplementsystemet hämmas inte av sutimlimab. Hämmningen av den klassiska vägen av komplementsystemet på C1s-nivå förhindrar depositionen av komplementopsoniner på ytan av röda blodkroppar, vilket leder till hämning av hemolys hos patienter med köldagglutininsjukdom, förhindrar bildningen av de proinflammatoriska anafylatoxinerna C3a och C5a och nedströms det terminala komplementkomplexet C5b-9.

Klinisk effekt och säkerhet

Större än 90 % hämning av den klassiska vägen observerades efter den första infusionen av Enjaymo och C4-nivåerna återställdes till normala nivåer (0,2 g/l) hos patienter med köldagglutininsjukdom inom en vecka efter den första dosen av Enjaymo.

Säkerheten och effekten av Enjaymo hos patienter med köldagglutininsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (CADENZA) hos 42 patienter (n = 22 med Enjaymo och n = 20 med placebo) och i en öppen, enarmad fas 3-studie (CARDINAL) hos 24 patienter under 26 veckor. Efter att de sex månaders behandlingsperioderna (del A) avslutades, fortsatte patienterna i båda studierna att få Enjaymo i en förlängningsfas (del B) som utvärderade den långvariga säkerheten och varaktigheten av svaret i ytterligare 12 månader (CADENZA) och 24 månader (CARDINAL) efter att den sista patienten gått ur del A. Båda studierna inkluderade en 9-veckors uppföljningsfas efter den sista dosen av Enjaymo. De viktigaste lämplighetskriterierna var hemoglobin (Hb) vid baslinjen ≤ 10 g/dl och aktiv hemolys med en bilirubinnivå över det normala referensområdet. Patienter med köldagglutininsyndrom (CAS) exkluderades. Patienter i studien CADENZA hade inte haft transfusion inom 6 månader, eller mer än en blodtransfusion under 12 månader före inskrivningen i studien, medan patienter som inkluderades i studien CARDINAL hade haft minst en dokumenterad blodtransfusion inom 6 månader före inskrivning i studien. Patienterna som vägde 39-< 75 kg fick 6 500 mg och patienter som vägde ≥ 75 kg fick 7 500 mg Enjaymo intravenöst under cirka 60 minuter dag 0, dag 7 och därefter var 14:e dag. De viktigaste baslinjekarakteristika för studiepopulationen sammanfattas i tabell 3 nedan.

Tabell 3 - Baslinjekarakteristika för patienter inkluderade i de kliniska studierna

Parameter	Statistik	CADENZA		CARDINAL	
		Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24	
Ålder	Genomsnittlig	68,2	65,3	71,3	
	Min, max	51, 83	46, 88	55, 85	
Kön	n (%)				
		Man	4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
		Kvinna	16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Kroppsvikt	Genomsnittlig, kg	64,9	66,8	67,8	
	Min, max	48, 95	39, 100	40, 112	
Hemoglobin	Genomsnittlig, g/dl	9,33	9,15	8,59	
Bilirubin (total)*	µmol/l	35,77 (1,75 X ULN)	41,17 (2 X ULN)	53,26 (2,6 × ULN [†])	
Tidigare transfusion Inom de senaste 6 månaderna	Genomsnittligt antal transfusioner (intervall)	0	0	3,2 (1, 19)	
		0	0,14 (0, 1)	4,8 (1, 23)	
Inom de senaste 12 månaderna					
FACIT [†] - trötthetsskala	Genomsnittlig	32,99	31,67	32,5	

*N = 21 i CARDINAL; placebo N = 18 och Enjaymo N = 20 i CADENZA, för bilirubindata exklusive patienter med antingen positivt eller otillgängligt testresultat för Gilberts syndrom.

[†]ULN: Övre normalgräns, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-trötthet mäts på en skala från 0 (värst trötthet) till 52 (ingen trötthet))

Studien CADENZA

42 patienter randomiserades till att få Enjaymo (n = 22) eller placebo (n = 20) fram till vecka 25.

Effekten baserades på andelen patienter som uppfyllde de primära effektmåtskriterierna: en ökning från baslinjen i Hb-nivån $\geq 1,5$ g/dl vid tidpunkten för utvärdering av behandlingen (medelvärde från vecka 23, 25 och 26), ingen blodtransfusion från vecka 5 fram till vecka 26 och ingen behandling för köldagglutininsjukdom utöver vad som var tillåtet enligt protokoll från vecka 5 till och med vecka 26. Patienter fick en blodtransfusion om de uppnådde följande gränsvärden för hemoglobin: Hb < 7 g/dl eller Hb < 9 g/dl med symtom. Förbjudna behandlingar inkluderade rituximab ensamt eller i kombination med cytotoxiska medel.

Effekten utvärderades ytterligare med följande två viktiga sekundära effektmått: baserat på effekten av Enjaymo på medelförändringen från baslinjen i Hb och FACIT-trötthetspoäng för bedömning av förändring i livskvaliteten. Ytterligare sekundära effektmått var: laboratorievärden för hemolys

inklusive medelförändring från baslinjen i totalbilirubin. Understödjande effektdata som samlades in inkluderade användning av transfusion efter fem veckors behandling.

Effektresultaten beskrivs i tabell 4 och 5 nedan.

Tabell 4 - Effektresultat hos patienter med köldagglutininsjukdom i studien CADENZA – del A

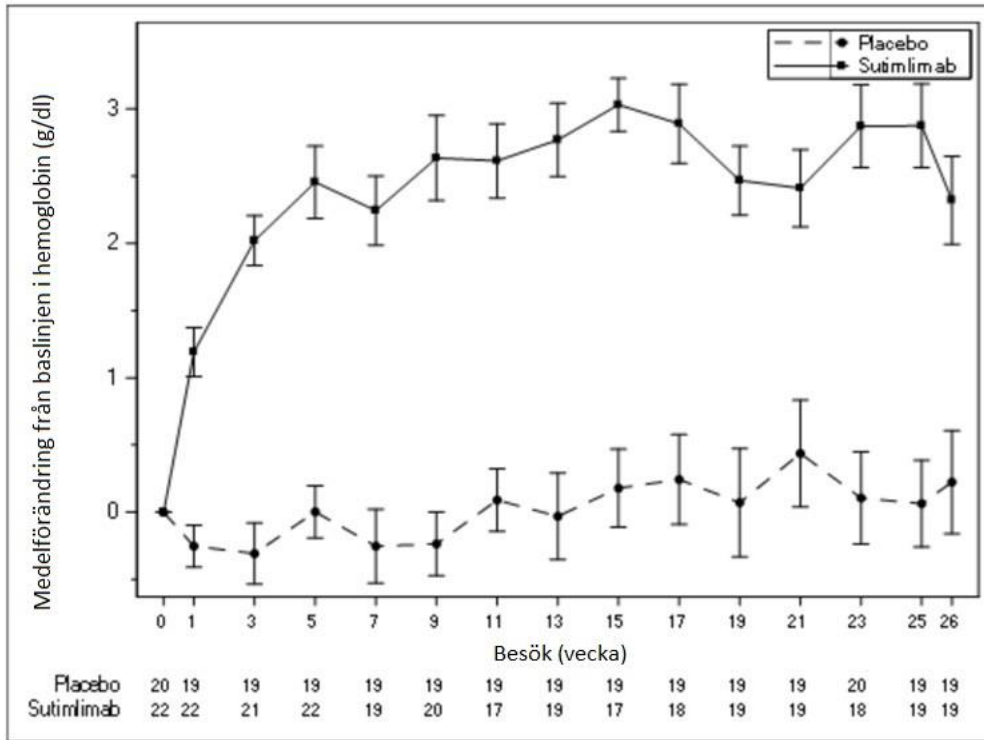
Parameter	Statistik	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Behandlingseffekt
Patient som svarar på behandling^a	% (95 % KI) Oddsquot (95 % KI) p-värde	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	15,94 (2,88, 88,04) < 0,001
Hemoglobin	Medelförändring från baslinjen (LS [†] -medelvärde), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % KI av LS-medelvärde	(-0,5, 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	p-värde			< 0,001
Genomsnittligt antal transfusioner (vecka 5 till vecka 26)	n (standardavvikelse)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	Ej beräknat
FACIT [†] -trötthetsskala	Genomsnittlig	33,66	43,15	
	Medelförändring från baslinjen (LS [†] -medelvärde)	1,91	10,83	8,93
	95 % KI av LS-medelvärde	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)
	p-värde			< 0,001
Totalbilirubin*	Genomsnittlig, µmol/l	33,95	12,12	
	Medelförändring från baslinjen	-1,83	-22,13	Ej beräknat
	Antal patienter med normaliserade värden (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

^aEn patient som svarar på behandling definierades som en patient med en ökning från baslinjen i Hb-nivån $\geq 1,5$ g/dl vid tidpunkten för utvärdering av behandlingen (medelvärde från vecka 23, 25 och 26), ingen blodtransfusion från vecka 5 fram till vecka 26 och ingen behandling för köldagglutininsjukdom utöver vad som var tillåtet enligt protokoll från vecka 5 fram till vecka 26.

*N = 18 för placebo och N = 17 för Enjaymo, för bilirubindata exklusive patienter med antingen positivt eller otillgängligt testresultat för Gilberts syndrom
 †LS: Minsta kvadrat, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, NC ej beräknat

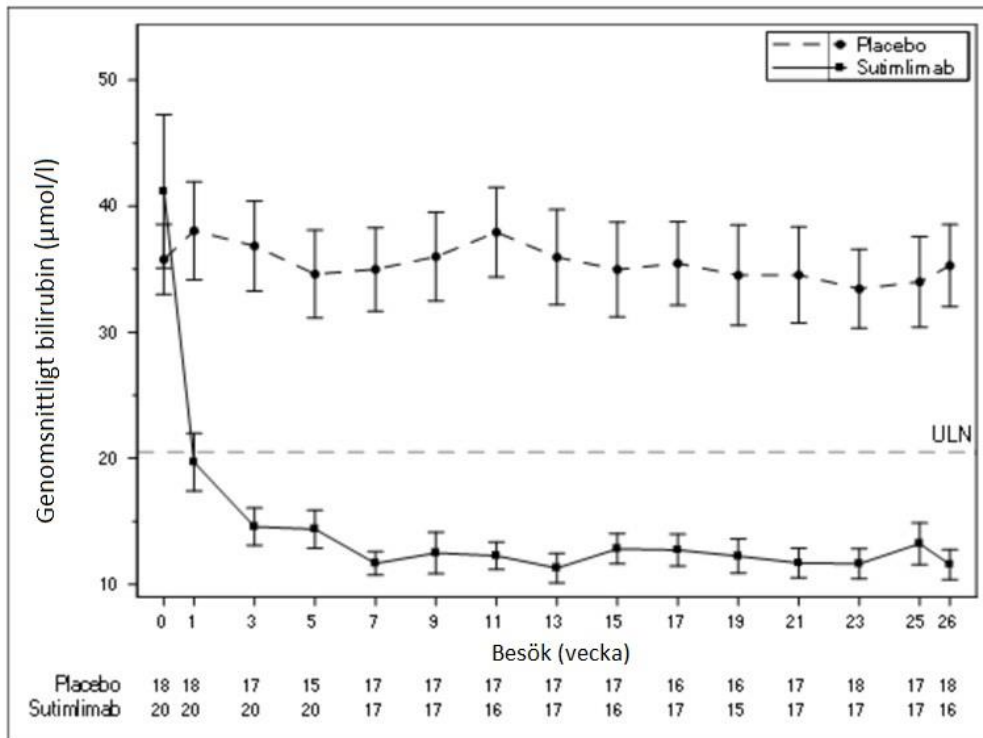
Genomsnittlig förändring från baslinjen i hemoglobin (Hb) visas i figur 1 nedan.

Figur 1 studien CADENZA del A: Diagram över medelförändring från baslinjen i hemoglobin (g/dl) (+/- standardfel) per besök



Genomsnittliga bilirubinnivåer per besök visas i figur 2 nedan.

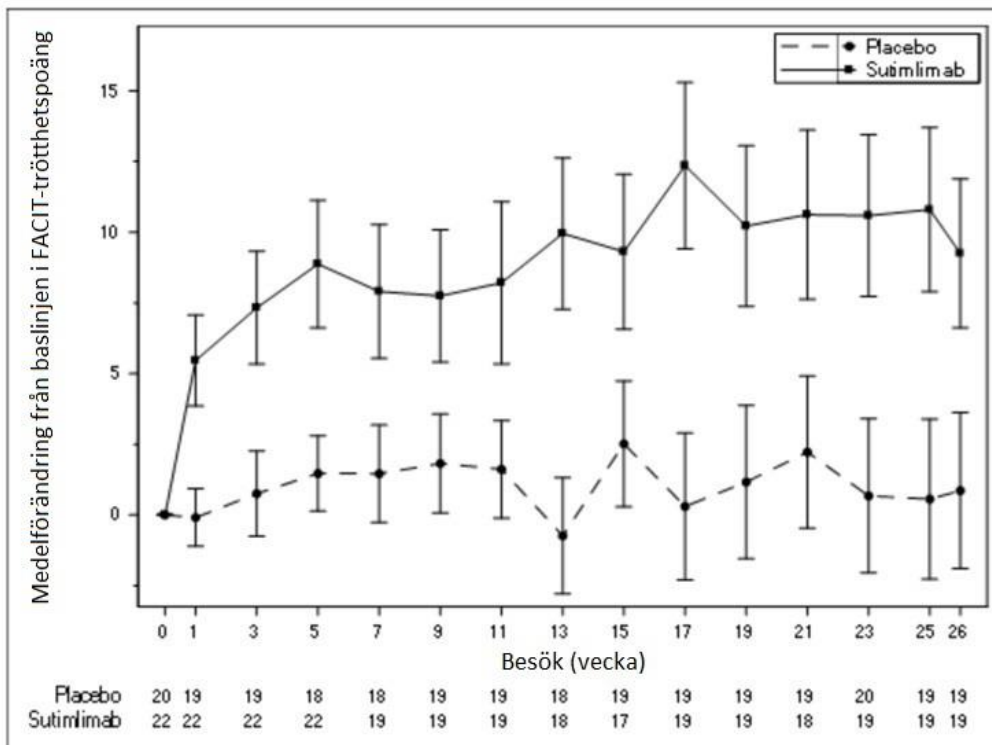
Figur 2 - studien CADENZA del A: Diagram över genomsnittligt bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) (+/- standardfel) per besök (exklusive försökspersoner med positivt eller okänt testresultat avseende Gilberts syndrom)



Hälsorelaterad livskvalitet

För del A visas öknings i genomsnittliga FACIT-trötthetspoäng i figur 3 nedan.

Figur 3 – studien CADENZA del A: Diagram över medelförändring i FACIT-trötthetspoäng (standardfel) per besök – observerad – fullständigt analyset



I del B förblev de genomsnittliga hemoglobinnivåerna högre än 11 g/dl och en bestående normalisering av de genomsnittliga bilirubinnivåerna observerades, vilket tyder på en bestående minskning av hemolys. Ökningar i FACIT-trötthetspoängen som observerades i del A bibehölls.

Efter den sista dosen av Enjaymo i studien, observerades tecken och symtom på återkommande hemolys. De genomsnittliga hemoglobinnivåerna, nio veckor efter den sista dosen i del B, minskade med 2,41 g/dl (standardavvikelse: 2,21) och de genomsnittliga bilirubinnivåerna ökade med 21,80 µmol/l (standardavvikelse: 18,14) från de senaste värden som varit tillgängliga under behandlingen. De genomsnittliga FACIT-trötthetspoängen återställdes till nästan baslinjenivå, vid 31,29, och medelförändringen i standardavvikelse från baslinjen var -1,40 (11,48).

Studien CARDINAL

24 patienter fick Enjaymo fram till vecka 25.

Effekten baserades på andelen patienter som uppfyllde de primära effektmåtskriterierna: en ökning från baslinjen i Hb-nivån ≥ 2 g/dl eller ≥ 12 g/dl vid tidpunkten för utvärdering av behandlingen (medelvärde från vecka 23, 25 och 26), ingen blodtransfusion från vecka 5 fram till vecka 26 och ingen behandling för köldagglutininsjukdom utöver vad som var tillåtet enligt protokoll från vecka 5 fram till vecka 26. Patienter fick en blodtransfusion om de uppnådde följande gränsvärden för hemoglobin: Hb < 7 g/dl eller Hb < 9 g/dl med symtom. Förbjudna behandlingar inkluderade rituximab ensamt eller i kombination med cytotoxiska medel.

Effekten utvärderades ytterligare med följande sekundära effektmått: baserat på effekten av Enjaymo på Hb och laboratorievärden för hemolys inklusive medelförändring från baslinjen i totalbilirubin. Förändring i livskvalitet bedömdes enligt medelförändring från baslinjen i FACIT-trötthetspoäng som sekundärt effektmått. Understödjande effektdata som samlades in inkluderade användning av transfusion efter fem veckors behandling.

Tabell 5 visar effektresultat hos patienter med köldagglutininsjukdom i studien CARDINAL.

Tabell 5 - Effektresultat hos patienter med köldagglutininsjukdom i studien CARDINAL – del A

Parameter	Statistik	ENJAYMO N = 24
Patient som svarar på behandling^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobin	Medelförändring från baslinjen (LS [†] -medelvärde), g/dl 95 % KI av LS-medelvärde	2,60 (0,74, 4,46)
Genomsnittligt antal transfusioner (vecka 5 till vecka 26)	n	0,9
Totalbilirubin*	Genomsnittlig, µmol/l Medelförändring från baslinjen (LS [†] -medelvärde) Antal patienter med normaliserade värden (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)

Parameter	Statistik	ENJAYMO N = 24
FACIT[†]-trötthetsskala	Genomsnittlig Medelförändring från baslinjen (LS [†] - medelvärde) 95 % KI av LS-medelvärde	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^a En patient som svarar på behandling definierades som en patient med en ökning från baslinjen i Hb-nivån ≥ 2 g/dl eller ≥ 12 g/dl vid tidpunkten för utvärdering av behandlingen (medelvärde från vecka 23, 25 och 26), ingen blodtransfusion från vecka 5 fram till vecka 26 och ingen behandling för köldagglutininsjukdom utöver vad som var tillåtet enligt protokoll från vecka 5 fram till vecka 26.

*N = 21 för bilirubindata, exklusive patienter med Gilberts syndrom

[†]LS: Minsta kvadrat, ULN: Övre normalgräns, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

I del B bibehölls de genomsnittliga hemoglobinnivåerna högre än 11 g/dl och en bestående normalisering av de genomsnittliga bilirubinnivåerna observerades, vilket tyder på en bestående minskning av hemolys.

Efter den sista dosen av Enjaymo i studien, observerades tecken och symtom på återkommande hemolys. De genomsnittliga hemoglobinnivåerna, nio veckor efter den sista dosen i del B, minskade med 2,28 g/dl (standardavvikelse: 1,80) och de genomsnittliga bilirubinnivåerna ökade med 24,27 $\mu\text{mol/l}$ (standardavvikelse: 13,51) från de senaste värden som varit tillgängliga under behandlingen. De genomsnittliga FACIT-trötthetspoängen återställdes till nära baslinjenivån, och medelförändringen i standardavvikelse från värden vid baslinjen före behandlingen var 1,05 (8,15).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Enjaymo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av primär köldagglutininsjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre

Majoriteten av patienterna (43/66, 65 %) som inkluderades i de kliniska studierna med Enjaymo för köldagglutininsjukdom var 65 år eller äldre. Enligt rapporterad klinisk erfarenhet har inga skillnader i svaren mellan patienter över 65 år och yngre patienter identifierats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken av sutimlimab utvärderades hos 24 patienter (CARDINAL) och 42 patienter (CADENZA), som inkluderade 51 patienter som behandlades med 6 500 mg och 15 patienter som behandlades med 7 500 mg enligt rekommenderad dosering. Den totala exponeringen vid steady state för föreslaget doschema visas i tabell 6.

Tabell 6 - Genomsnittliga (standardavvikelse) exponeringsparametrar vid steady state

CARDINAL och CADENZA	Dos (mg)	C _{min} ($\mu\text{g/ml}$)*	AUC _{SS} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
Genomsnittlig (standardavvikelse)	6500 (n = 51)	1 397 (721)	697 449 (256 234)
	7500 (n = 15)	1 107 (661)	576 017 (253 776)

*Förkortningar: AUC_{ss} = arean under kurvan mellan 2 på varandra följande doser efter att steady state uppnåtts; C_{min} = dalkoncentration vid steady state definierad som 1 timme före nästa dos

Steady state uppnåddes vid vecka 7 efter påbörjad behandling med sutimlimab, med en ackumuleringskvot på mindre än 2.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state i centrala och perifera kompartment var ungefär 5,8 l hos patienter med köldagglutininsjukdom.

Metabolism

Sutimlimab är ett protein. Det är allmänt känt att antikroppar metaboliseras genom nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror.

Eliminering

Halveringstiden för sutimlimab är beroende av plasmakoncentrationen. Den terminala elimineringshalveringstiden för sutimlimab vid steady state baserad på total clearance (linjär och icke-linjär) är 16 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter engångsdoser visade clearance av sutimlimab en kraftig initial minskning vid doser under 30 mg/kg (~ 2 g) och blev dosoberoende mellan 60 och 100 mg/kg sutimlimab.

Särskilda populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades i sutimlimabs farmakokinetik baserat på kön, ålder, nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion. Exponeringsnivåerna (C_{max}, C_{min} och AUC) vid steady state beräknades baserat på 6 500 mg (< 75 kg) och 7 500 mg (> = 75 kg) som gavs dag 0, dag 7 och därefter var 14:e dag. Den farmakokinetiska populationsanalysen visade liknande exponeringsparametrar mellan könen med 101 manliga och 95 kvinnliga försökspersoner.

Den farmakokinetiska populationsanalysen visade liknande exponeringsparametrar avseende försökspersonens ras (94 vita, 10 svarta, 42 asiater).

Den farmakokinetiska populationsanalysen visade att kroppsvikt och etnicitet (japansk vs. icke-japansk) påverkade farmakokinetiken för sutimlimab. Lägre exponering observerades hos patienter med högre kroppsvikt. Baserat på en jämförelse mellan studier var AUC₀₋₁₆₈ för sutimlimab efter 30 till 100 mg/kg upp till 38 % högre hos japanska försökspersoner än hos icke-japanska försökspersoner.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Sutimlimabkoncentration över 100 µg/ml resulterade i maximal hämning av den klassiska vägen. Det föreslagna dosregimer resulterade i adekvat sutimlimabexponering vid steady state för att ge kliniskt relevanta effekter på nivåerna av Hb, bilirubin och totalt C4.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En utvidgad pre- och postnatal utvecklingsstudie (ePPND) på cynomolgusapor visade ingen evidens på skadliga effekter på utvecklingen vid intravenös administrering av sutimlimab under organogenesen fram till förlossningen, vid exponering 2–3 gånger högre än AUC hos människa vid

den maximala rekommenderade dosen. I studier med upprepade doser av sutimlimab med exponering vid upp till cirka 4 gånger den rekommenderade dosen till människa observerades inga effekter på reproduktionsorganen hos cynomolgusapor.

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera sutimlimabs karcinogena potential.

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat icke-kliniska studier på cynomolgusapor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Dibasiskt natriumfosfat (E 339)
Monobasiskt natriumfosfat (E 339)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

3 år

Förvaring av läkemedel efter öppnandet:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har visats för 16 timmar vid 18 °C–25 °C eller för 72 timmar vid 2 °C–8 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart, är lagringstiden och lagringsförhållanden före användning användarens ansvar och är normalt inte längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur, om inte öppnande av injektionsflaskan och poolning i infusionspåsen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande av injektionsflaskan finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

22 ml lösning i injektionsflaska (typ I glas) med en propp (butylgummi), försegling (aluminium) och ett snäpplock

En förpackning innehåller 1 eller 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Enjaymo tillhandahålls som en lösning i en engångsinjektionsflaska och ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Beredning

1. Ta ut Enjaymo ur kylskåpet. För att minska skumbildning, skaka inte.
2. Inspektera injektionsflaskorna visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen är en opaliserande och färglös till svagt gul lösning. Administrera inte om lösningen är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.
3. Dra upp den beräknade volymen från lämpligt antal injektionsflaskor baserat på den rekommenderade dosen (se tabell 1) och tillsätt i en tom infusionspåse. Kassera oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan.
4. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart. Förvaringsanvisningar för läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

Administrering

1. Låt infusionslösningen anta rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering. Se tabell 1 för infusionshastighet (avsnitt 4.2). Infusionen ska administreras under 1–2 timmar beroende på patientens kroppsvikt. Infusionen ska administreras genom ett 0,22 mikrometers filter med polyetersulfonmembran. Infusionsvärmare kan användas, överskrid inte en temperatur på 40 °C.
2. Infusionskatetern och -slangen ska beredas med doseringslösningen omedelbart före infusionen och sköljas omedelbart efter avslutad infusion med tillräcklig mängd (ungefär 20 ml) 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.
3. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Enjaymo infusionslösning och infusionspåsar av Di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) mjukgjord polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) och polyolefin (PO); administreringsset av DEHP-mjukgjord PVC, DEHP-fri polypropylen (PP) och polyetylen (PE) och adaptrar för injektionsflaskor av polykarbonat (PC) och akrylnitrilbutadienstyren (ABS).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 november 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsstat där Enjaymo marknadsförs, alla förskrivare som förväntas förskriva Enjaymo förses med följande utbildningsmaterial:

- Guide för läkare
- Patientguide

Dessa verktyg kommer att innehålla viktig säkerhetsinformation om den viktiga identifierade risken för allvarliga infektioner och den viktiga eventuella risken för meningokockinfektioner.

Guide för läkare:

- Informera läkare om att patienterna ska vaccineras (enligt de mest aktuella lokala riktlinjerna för vaccinering av patienter med bestående komplementbrist) innan behandling med Enjaymo påbörjas.
- Rekommendera övervakning under behandlingen för tidiga tecken och symtom på infektion.
- Rekommendera individuell patientrådgivning.

Patientguide:

- Öka medvetenheten om den ökade risken för infektion och behovet av vaccinering.
- Öka medvetenheten om tidiga tecken och symtom på infektion och behovet av att omedelbart uppsöka läkare om sådana skulle inträffa.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvätska, lösning
sutimlimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 1 100 mg sutimlimab i 22 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Polysorbat 80, natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat, monobasiskt natriumfosfat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
50 mg/ml
1 injektionsflaska
6 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.
Läs bipacksedeln före användning.

För ytterligare information, skanna QR-kod eller besök www.enjaymo.info.sanofi

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ INNERFÖRPACKNINGEN: INJEKTIONSFLASKA/GLAS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enjaymo 50 mg/ml infusion
sutimlimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 1 100 mg sutimlimab i 22 ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat (E 339), monobasiskt natriumfosfat (E 339), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
50 mg/ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

i.v.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Skaka inte

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Enjaymo 50 mg/ml infusionsvätska, lösning sutimlimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enjaymo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Enjaymo
3. Hur Enjaymo ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enjaymo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Enjaymo är och vad det används för

Enjaymo innehåller den aktiva substansen sutimlimab och tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar.

Vid köldagglutininsjukdom (CAD), som är en sällsynt blodsjukdom, binder vissa antikroppar i immunsystemet till röda blodkroppar. Detta gör att de röda blodkropparna bryts ned (hemolytisk anemi), när den klassiska vägen av komplementsystemet (en del av immunsystemet) aktiveras. Enjaymo blockerar aktiveringen av denna del av immunsystemet.

Enjaymo används för att behandla hemolytisk anemi hos vuxna med köldagglutininsjukdom (CAD). Detta minskar blodbrist och trötthet.

2. Vad du behöver veta innan du ges Enjaymo

Du får inte ges Enjaymo

- om du är allergisk mot sutimlimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Enjaymo.

Infektioner

Tala om för din läkare om du har en infektion, såsom en pågående infektion med hiv, hepatit B- eller C-infektion eller om din förmåga att bekämpa infektioner är nedsatt.

Vaccinationer

Kontrollera med läkaren att du har fått alla nödvändiga vacciner och att du har fått meningokock- och streptokockvacciner.

Det rekommenderas att du vaccineras minst 2 veckor innan behandling med Enjaymo påbörjas. Du ska vara medveten om att vaccination kanske inte alltid förhindrar denna typ av infektion. Kontakta omedelbart läkare om tecken på infektion uppstår, se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Allergiska reaktioner

Uppsök omedelbart sjukvård om du får tecken på en allergisk reaktion under eller efter att du getts detta läkemedel. Se symtomen i avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Infusionsrelaterade reaktioner

Du kan få infusionsrelaterade reaktioner under infusionen eller omedelbart efter infusionen. Tala omedelbart om för sjukvårdspersonalen om du upplever symtom i samband med infusionen med Enjaymo. Se symtomen i avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Tala om för din läkare om du har en autoimmun sjukdom såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), även kallad lupus. Uppsök läkare om du får symtom på SLE, såsom ledvärk eller -svullnad, utslag på kinder och näsa eller oförklarlig feber.

Barn och ungdomar

Enjaymo ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år, då köldagglutininsjukdom vanligtvis inte förekommer i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Enjaymo

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel. Det är inte känt om Enjaymo påverkar ditt ofödda barn.

Om du är gravid ska du endast ges Enjaymo om din läkare tydligt har rekommenderat dig det.

Amning

Det är inte känt om Enjaymo passerar över i bröstmjölk. Om du ammar eller planerar att amma, tala med din läkare innan du använder detta läkemedel. Du och din läkare måste besluta om du ska amma eller ges Enjaymo.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Enjaymo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg per ml eller 77 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 3,85 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du ges Enjaymo

Enjaymo ges till dig av sjukvårdspersonal. Det ges som en infusion (dropp) i en ven (intravenöst). Dosen som du ges baseras på din kroppsvikt.

Infusionen tar vanligtvis 1–2 timmar.

Efter varje infusion övervakas du med avseende på allergiska reaktioner: efter den första infusionen övervakas du i minst 2 timmar. Efterföljande infusioner övervakas du i minst 1 timme.

Du får vanligtvis:

- en startdos av Enjaymo
- en dos av Enjaymo en vecka senare
- därefter får du Enjaymo varannan vecka

Infusion i hemmet

- Du ges Enjaymo i minst tre månader på en hälsovårdsenhet.
- Efter detta kan läkaren överväga att du får Enjaymo infusion i hemmet.
- Infusion i hemmet utförs av sjukvårdspersonal.

Om du har fått för stor mängd av Enjaymo

Detta läkemedel administreras av sjukvårdspersonal. Om du tror att du av misstag fått en för stor mängd av Enjaymo, rådgör med läkare.

Om du har glömt att använda Enjaymo

Om du missar ett besök för infusion med Enjaymo, kontakta omedelbart din läkare för att boka om tiden för infusion.

Om du slutar att använda Enjaymo

Effekterna av Enjaymo minskar när behandlingen avslutas. Om du slutar att få Enjaymo ska din läkare kontrollera om tecken och symtom på köldagglutininsjukdom återkommer. Symtomen orsakas av nedbrytning av dina röda blodkroppar och kan inkludera trötthet, andnöd, snabb puls eller mörk urin.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för sjukvårdspersonal som ger dig Enjaymo om du får tecken på en allergisk reaktion medan du får detta läkemedel eller direkt efter. Sådana tecken kan vara:

- svårighet att andas eller svälja
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
- svår klåda i huden med röda eller upphöjda utslag
- yrselkänsla.

Om något av dessa symtom uppstår under en infusion ska infusionen avbrytas omedelbart.

Tala omedelbart om för sjukvårdspersonal som ger dig Enjaymo om du får tecken på infusionsrelaterade reaktioner medan du får detta läkemedel. Vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare). Sådana tecken kan vara:

- illamående
- rodnadskänsla
- huvudvärk
- svårt att andas
- snabb hjärtrytm

Tala så snart som möjligt om för läkaren om du får tecken eller symtom på en infektion såsom:

- feber med eller utan hudutslag, frossa, influensaliknande symtom, hosta/andningssvårigheter, huvudvärk med illamående, kräkningar, stel nacke, stel rygg, förvirring, ljuskänsliga ögon, smärta vid urinering eller tätare urinering.
- infektioner: urinvägar, övre luftvägar, mage och tarm, förkylning, rinnande näsa är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- infektioner: nedre luftvägar, urinvägar, herpesinfektion är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du får någon av följande andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- högt blodtryck
- dålig cirkulation med missfärgning av huden i händer och fötter som reaktion på kyla och stress (Raynauds fenomen, akrocyanos)
- magsmärta
- illamående.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- infusionsrelaterade reaktioner
- feber
- köldkänsla
- yrsel
- aura
- lågt blodtryck
- diarré
- magbesvär
- munsår (afte)
- obehag i bröstet
- klåda.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enjaymo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Enjaymo ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Sjukvårdspersonalen ansvarar för kassering av oanvänt läkemedel på korrekt sätt. Denna åtgärd är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sutimlimab. En injektionsflaska med 22 ml lösning innehåller 1 100 mg sutimlimab
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat (E 339), monobasiskt natriumfosfat (E 339) och vatten för injektionsvätskor.

Detta läkemedel innehåller natrium (se avsnitt 2 ”Enjaymo innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enjaymo är en skimrande, färglös till svagt gul infusionsvätska, lösning, näst intill fri från partiklar.

En förpackning innehåller 1 eller 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns tillgänglig på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats och på webbplatsen www.enjaymo.info.sanofi eller genom att skanna QR-koden nedan (finns även på ytterkartongen) med en smartphone.

<plats för QR-kod>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Beredning

Enjaymo tillhandahålls som en lösning i en engångsinjektionsflaska och ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

1. Ta ut Enjaymo ur kylskåpet. För att minska skumbildning, skaka inte.
2. Inspektera injektionsflaskorna visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen är en skimrande och färglös till svagt gul lösning. Administrera inte om lösningen är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.
3. Dra upp den beräknade volymen från lämpligt antal injektionsflaskor baserat på den rekommenderade dosen (se tabell 1) och tillsätt i en tom infusionspåse. Kassera eventuell oanvänd andel som är kvar i injektionsflaskan.
4. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart.

Administrering

1. Låt infusionslösningen anta rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering. Se tabell 1 för infusionshastighet. Infusionen ska administreras under 1–2 timmar beroende på patientens kroppsvikt. Infusionen ska administreras genom ett 0,22 mikrometer filter med polyetersulfonmembran. Infusionsvärmare kan användas, överskrid inte en temperatur på 40 °C.
2. Infusionskatetern och -slangen ska beredas med doseringslösningen omedelbart före infusionen och sköljas omedelbart efter avslutad infusion med tillräcklig mängd (ungefär 20 ml) 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvätska, lösning.
3. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Enjaymo infusionslösning och infusionspåsar av Di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) mjukgjord polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) och polyolefin (PO); administreringsset av DEHP-mjukgjord PVC, DEHP-fri polypropylen (PP) och polyeten (PE) och adaptrar för injektionsflaskor av polykarbonat (PC) och akrylnitrilbutadienstyren (ABS).

Tabell 1- Referenstabell för infusioner

Kroppsviktsintervall	Dos (mg)	Antal injektionsflaskor som behövs	Volym (ml)	Maximal infusionshastighet
39 kg eller mer till mindre än 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg eller mer	7500	7	150	150 ml/h

Förvaring

Oöppnad injektionsflaska

- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Efter öppnande

- Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har visats för 16 timmar vid 18 °C–25 °C eller för 72 timmar vid 2 °C–8 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart.
- Om den inte används omedelbart, är lagringstiden och lagringsförhållanden före användning användarens ansvar och är normalt inte längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 8 timmar vid rumstemperatur, om inte öppnande av injektionsflaskan och poolning i infusionspåsen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Infusion i hemmet

Infusioner i hemmet ska utföras av sjukvårdspersonal.

Beslutet att överväga infusion i hemmet ska baseras på patientens individuella kliniska egenskaper och individuella behov. Övergång från infusion på en klinisk enhet till administration i hemmet innebär att säkerställa att lämplig utrustning och sjukvårdspersonal finns tillgängliga enligt den behandlande läkarens anvisningar. Infusion av Enjaymo i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat sina infusioner väl i en klinisk enhet och inte har haft infusionsrelaterade reaktioner. Patientens underliggande samtida sjukdomar och förmåga att följa kraven för infusion i hemmet ska beaktas vid bedömning av patientens lämplighet för att få infusion i hemmet. Dessutom ska följande kriterier beaktas:

- Patienten får inte ha något pågående samtidigt tillstånd som enligt läkaren kan utsätta patienten för en högre risk vid infusion i hemmet än vid infusion på en klinik. En omfattande utvärdering ska göras innan infusion i hemmet påbörjas för att säkerställa att patienten är medicinskt stabil.
- Patienten ska ha fått Enjaymo-infusioner utan problem på en klinik (på sjukhus eller inom öppenvård) under minst tre månader under överinseende av läkare eller sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av patienter med köldagglutininsjukdom.
- Patienten ska vara villig och ha förmågan att följa procedurerna för infusion i hemmet och den behandlande läkarens eller sjukvårdspersonalens rekommendationer.
- Sjukvårdspersonalen som ger infusionen i hemmet ska vara tillgänglig hela tiden under infusionen i hemmet och minst 1 timme efter infusionen.

Om patienten får biverkningar under infusionen i hemmet, ska infusionen avbrytas omedelbart, lämplig medicinsk behandling påbörjas och den behandlande läkaren informeras. I sådana fall ska den behandlande läkaren avgöra om efterföljande infusioner ska ges och om infusionerna ska ges på ett sjukhus eller inom öppenvård under övervakning.