

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Enjaymo 50 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 50 mg sutimlimaba*.
Jedna bočica sadrži 1100 mg sutimlimaba u 22 ml.

*Sutimlimab je imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 3,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija)

Opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina koja u suštini ne sadrži vidljive čestice i koja ima pH od približno 6,1 te osmolalnost od 268 - 312 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Enjaymo je indiciran za liječenje hemolitičke anemije u odraslih bolesnika s bolešću hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin disease*, CAD).

4.2 Doziranje i način primjene

Enjaymo mora primijeniti zdravstveni radnik pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim poremećajima.

Doziranje

Bolesnici moraju biti cijepljeni u skladu s najnovijim lokalnim preporukama za bolesnike s perzistentnim poremećajima deficijencije komplementa (vidjeti dio 4.4).

Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini. Za bolesnike tjelesne težine od 39 kg do manje od 75 kg preporučena doza iznosi 6500 mg, dok za bolesnike tjelesne težine od 75 kg ili više preporučena doza iznosi 7500 mg. Enjaymo se primjenjuje intravenski jedanput tjedno tijekom prva dva tjedna, a zatim svaka dva tjedna. Enjaymo treba primijeniti u vremenskim točkama definiranim preporučenim rasporedom primjene ili unutar dva dana od tih vremenskih točaka (vidjeti dio 4.4). Enjaymo je namijenjen isključivo za kontinuiranu kroničnu terapiju, osim ako prekid njegove primjene nije klinički indiciran.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primiti što je prije moguće. Ako je od prethodne doze prošlo više od 17 dana, liječenje treba ponovno uvesti tako da se lijek primjenjuje jedanput tjedno tijekom prva dva tjedna, a zatim svaka dva tjedna.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s CAD-om u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Enjaymo u djece mlađe od 18 godina za liječenje CAD-a.

Način primjene

Enjaymo je namijenjen samo za intravensku infuziju. Ne smije se primijeniti brzo ni bolusnom intravenskom injekcijom. Za upute za pripremu i primjenu lijeka vidjeti dio 6.6.

Nakon pripreme Enjaymo otopinu za infuziju treba primijeniti intravenski, brzinom navedenom u Tablici 1.

Tablica 1. Referentne informacije o infuziji

Raspon tjelesne težine	Doza (mg)	Potreban broj bočica	Volumen (ml)	Maksimalna brzina infuzije
≥ 39 kg i < 75 kg	6500	6	130	130 ml/h
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/h

Bolesnici s bolešću srca i pluća mogu primiti infuziju tijekom 120 minuta.

Ako tijekom primjene lijeka Enjaymo dođe do razvoja nuspojave, može se smanjiti brzina infuzije ili prekinuti njezina primjena, ovisno o odluci liječnika. U slučaju reakcije preosjetljivosti potrebno je prekinuti primjenu lijeka Enjaymo i uvesti odgovarajuće liječenje. Nakon završene početne infuzije bolesnika treba nadzirati najmanje dva sata zbog moguće pojave znakova ili simptoma reakcije na infuziju i/ili reakcije preosjetljivosti. Nakon sljedećih infuzija bolesnika treba nadzirati sat vremena zbog moguće pojave znakova ili simptoma reakcije na infuziju.

Primjena infuzije kod kuće

Primjenu infuzije kod kuće mora provoditi zdravstveni radnik.

Odluku da se razmotri primjena infuzije kod kuće treba donijeti na temelju kliničkih značajki i potreba svakog bolesnika pojedinačno. Pri prelasku s primjene infuzije u zdravstvenoj ustanovi na primjenu kod kuće treba osigurati dostupnost odgovarajuće infrastrukture i resursa u skladu s uputama nadležnog liječnika. Primjena infuzije lijeka Enjaymo kod kuće može se razmotriti u bolesnika koji su dobro podnijeli infuzije primijenjene u zdravstvenoj ustanovi i koji nisu imali reakcija na infuziju. Pri ocjeni bolesnikove pogodnosti za primjenu infuzija kod kuće treba uzeti u obzir njegove podležće bolesti i sposobnost pridržavanja uvjeta za primjenu infuzije kod kuće. Osim toga, treba razmotriti i sljedeće kriterije:

- Bolesnik ne smije imati nikakvo istodobno medicinsko stanje koje bi ga prema mišljenju liječnika moglo izložiti većem riziku pri primjeni infuzije kod kuće u odnosu na primjenu u zdravstvenoj ustanovi. Prije početka primjene infuzija kod kuće treba provesti sveobuhvatnu ocjenu kako bi se potvrdilo da je bolesnik medicinski stabilan.
- Bolesnik mora najmanje 3 mjeseca uspješno primati infuzije lijeka Enjaymo u zdravstvenoj ustanovi (bolnici ili ambulanti) pod nadzorom liječnika ili zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju bolesnika s CAD-om.
- Bolesnik mora biti voljan i sposoban pridržavati se postupaka primjene infuzije kod kuće i preporuka nadležnog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- Zdravstveni radnik koji primjenjuje infuziju kod kuće treba biti dostupan u svakom trenutku tijekom primjene infuzije i još najmanje sat vremena po njezinu završetku.

Ako se u bolesnika razviju nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, potrebno je odmah obustaviti primjenu infuzije i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.4) te obavijestiti nadležnog liječnika. U takvim slučajevima nadležni liječnik treba odlučiti smije li bolesnik primati daljnje infuzije i, ako smije, treba li sljedeće infuzije primiti u bolnici ili ambulantno pod nadzorom zdravstvenog radnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Enjaymo ciljano djeluje na klasični put aktivacije komplementa, specifično se vezujući za potkomponentu „s“ proteinske komponente komplementa 1 (C1s), čime sprječava cijepanje proteina komplementa C4. Premda ovaj lijek ne utječe na lektinski i alternativni put aktivacije komplementa, bolesnici mogu biti podložniji ozbiljnim infekcijama, a naročito onima koje uzrokuju inkapsulirane bakterije kao što su *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Prije početka liječenja lijekom Enjaymo bolesnike treba cijepiti protiv inkapsuliranih bakterija; vidjeti dio „Cijepljenje“ u nastavku.

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima kod CAD-a primali Enjaymo prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu (vidjeti dio 4.8). Enjaymo se ne smije uvoditi bolesnicima s aktivnim, ozbiljnim infekcijama. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili rani znakovi i simptomi infekcija te ih treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se takvi simptomi pojave.

U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s virusnim hepatitisom i HIV-om. Prije i tijekom liječenja bolesnici moraju obavijestiti svog liječnika ako im se dijagnosticira hepatitis B, hepatitis C ili HIV infekcija. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika koji u anamnezi imaju hepatitis B, hepatitis C ili HIV infekciju.

Cijepljenje

Bolesnike treba cijepiti u skladu s najnovijim lokalnim preporukama za bolesnike s perzistentnim poremećajima deficijencije komplementa, uključujući cijepljenje protiv meningokoka i streptokoka. Bolesnike treba docijepiti u skladu s lokalnim preporukama.

Bolesnike koji nisu cijepljeni protiv inkapsuliranih bakterija treba cijepiti najmanje 2 tjedna prije primjene prve doze lijeka Enjaymo. Ako je u necijepljenog bolesnika indicirano hitno liječenje

lijekom Enjaymo, cjepivo(a) treba primijeniti što je prije moguće. Koristi i rizici antibiotske profilakse radi prevencije infekcija u bolesnika liječenih lijekom Enjaymo nisu utvrđeni.

Reakcije preosjetljivosti

Kao i kod primjene drugih proteinskih lijekova, primjena lijeka Enjaymo može uzrokovati reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. U kliničkim ispitivanjima nije opažena nijedna ozbiljna reakcija preosjetljivosti kod primjene lijeka Enjaymo. U slučaju pojave reakcija preosjetljivosti potrebno je prekinuti primjenu lijeka Enjaymo i uvesti odgovarajuće liječenje.

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka Enjaymo može uzrokovati reakcije na infuziju, i to tijekom ili neposredno nakon primjene infuzije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih reakcija na infuziju te u slučaju njihove pojave prekinuti infuziju i uvesti odgovarajuće liječenje.

Sistemska eritematska bolest

Osobe s nasljednom deficijencijom komplementa klasičnog puta izložene su većem riziku od razvoja sistemske eritematske bolesti (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE). Bolesnici sa SLE-om nisu bili uključeni u klinička ispitivanja lijeka Enjaymo. Bolesnike liječene lijekom Enjaymo treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma SLE-a te provesti odgovarajuću ocjenu. Enjaymo treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju SLE ili kod kojih su se razvili znakovi i simptomi SLE-a.

Praćenje manifestacija CAD-a nakon prekida liječenja lijekom Enjaymo

Učinci na hemolizu smanjuju se nakon završetka liječenja. Stoga, u slučaju prekida liječenja bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hemolize.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml odnosno 77 mg po bočici, što odgovara 3,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odraslu osobu prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Budući da je Enjaymo rekombinantni ljudski protein, nije vjerojatno da će ući u interakcije s drugim lijekovima posredovane citokromom P450. Interakcija između sutimlimaba i supstrata citokroma P450 nije se ispitivala. Međutim, sutimlimab bolesnicima snižuje razine proupalnih citokina kao što je IL-6, za koji se zna da suprimira ekspresiju specifičnih jetrenih enzima CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4). Stoga treba biti oprezan kada se liječenje sutimlimabom uvodi ili prekida u bolesnika koji istodobno primaju i supstrate CYP450 3A4, 1A2, 2C9 ili 2C19, osobito one uskog terapijskog indeksa (kao što su varfarin, karbamazepin, fenitoin i teofilin), te po potrebi treba prilagoditi njihove doze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni sutimlimaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Poznato je da ljudska IgG protutijela prolaze kroz posteljicu barijeru. Stoga može doći do prijenosa sutimlimaba s majke na plod u razvoju.

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu sutimlimaba tijekom trudnoće. Sutimlimab se smije primijeniti tijekom trudnoće samo ako je to jasno indicirano.

Dojenje

Poznato je da se ljudska IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, ali ubrzo nakon toga njihova koncentracija pada na nisku razinu; stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Nije poznato izlučuje li se sutimlimab/metaboliti sutimlimaba u majčino mlijeko. Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja sutimlimabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu se ispitivali učinci sutimlimaba na plodnost mužjaka i ženki. U ispitivanjima ponovljene primjene sutimlimaba nisu opaženi nikakvi učinci na reproduktivne organe makaki majmuna pri izloženosti do približno četverostruko većoj od one koja se postiže u ljudi primjenom preporučene doze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enjaymo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka Enjaymo u kliničkim ispitivanjima CADENZA i CARDINAL bile su glavobolja, hipertenzija, infekcija mokraćnih putova, infekcija gornjih dišnih putova, nazofaringitis, mučnina, bol u abdomenu, reakcije na infuziju i cijanoza (prijavljena kao akrocijanoza).

Tablični prikaz nuspojava

Ocjena sigurnosti lijeka Enjaymo u bolesnika s CAD-om prvenstveno se temeljila na analizi podataka prikupljenih u 66 bolesnika koji su sudjelovali u randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADENZA) i otvorenom ispitivanju sa samo jednom skupinom (CARDINAL).

U Tablici 2 prikazane su nuspojave opažene u ispitivanjima CADENZA i CARDINAL, navedene prema organskim sustavima i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Popis nuspojava u ispitivanjima CADENZA i CARDINAL

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnih putova cistitis infekcije gornjih dišnih putova ^a nazofaringitis ^b gastroenteritis rinitis	infekcije donjih dišnih putova ^c urosepsa infekcija mokraćnih putova uzrokovana bakterijom <i>Escherichia</i> bakterijska infekcija mokraćnih putova bakterijski cistitis oralni herpes herpes simpleks viremija herpes zoster herpes simpleks
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija ^f osjećaj hladnoće ^f reakcije na infuziju ^f
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	aura ^f omaglica ^{f*}
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^d cijanoza (prijavljena kao akrocijanoza) Raynaudov fenomen	hipotenzija ^{f*} stresna kardiomiopatija ^f
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^e mučnina	proljev ^f dispepsija ^f aftozni vried ^f
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		nelagoda u prsištu ^{f*}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus ^{f*}

^a**Infekcije gornjih dišnih putova:** infekcija gornjih dišnih putova, bronhitis i virusna infekcija gornjih dišnih putova

^b**Nazofaringitis:** nazofaringitis, faringitis

^c**Infekcije donjih dišnih putova:** pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Klebsiella*, pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19, infekcija donjih dišnih putova, virusna infekcija dišnih putova, infekcija dišnih putova, pneumonija

^d**Hipertenzija:** hipertenzija, povišen krvni tlak, esencijalna hipertenzija, hipertenzijska kriza, sindrom bijele kute

^e**Bol u abdomenu:** bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena, osjetljivost abdomena na dodir

^f**Reakcija na infuziju:** Sve su nastupile unutar 24 sata od početka infuzije lijeka Enjaymo. *U tablicu su uključeni događaji koji ukazuju na preosjetljivost.

Ozbiljne infekcije

Od 66 bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima CADENZA i CARDINAL, ozbiljne infekcije prijavljene su u njih 10 (15,2%). Ozbiljne infekcije navedene u tablici nuspojava uključuju infekciju dišnih putova (pneumonija uzrokovana bakterijama roda *Klebsiella* [n=1], infekcija dišnih putova [n=1], pneumonija uzrokovana bolešću COVID 19 [n=1]), infekciju mokraćnih putova (urosepsa [n=1], infekcija mokraćnih putova [n=1], bakterijska infekcija mokraćnih putova [n=1]) i herpes zoster (n=1). U jednog je bolesnika liječenje sutimlimabom obustavljeno zbog ozbiljne infekcije, pneumonije uzrokovane bakterijama roda *Klebsiella* koja je imala smrtni ishod. Nije prijavljena nijedna druga infekcija sa smrtnim ishodom. Vidjeti dio 4.4. za informacije o preporukama za cijepljenje za ozbiljne infekcije te praćenju ranih znakova i simptoma infekcija.

Imunogenost

Imunogenost sutimlimaba u bolesnika s CAD-om ocjenjivala se u sklopu ispitivanja CARDINAL i CADENZA, i to na početku ispitivanja, tijekom razdoblja liječenja i po njegovu završetku (26. tjedan). U dva od 24 (8,3%) bolesnika uključena u ispitivanje CARDINAL koja su primila najmanje jednu dozu sutimlimaba zabilježena su protutijela na lijek koja su se javila tijekom liječenja. U ispitivanju CADENZA razvoj protutijela na lijek tijekom liječenja zabilježen je u 6 od 42 bolesnika liječena sutimlimabom (14,3%). Protutijela na lijek bila su prolazne prirode i niskog titra te nisu bila povezana s promjenama u farmakokinetičkom profilu, kliničkom odgovoru ili štetnim događajima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se odmah prekinuti infuziju i pažljivo nadzirati bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ04

Mehanizam djelovanja

Sutimlimab je imunoglobulinsko (IgG) monoklonsko protutijelo iz podskupine 4 (IgG4) koje inhibira klasični put aktivacije komplementa i specifično se vezuje za potkomponentu „s“ proteinske komponente komplementa 1 (C1s), serinske proteaze koja cijepa C4. Sutimlimab ne inhibira aktivnost lektinskog i alternativnog puta aktivacije komplementa. Inhibicija klasičnog puta aktivacije komplementa na razini C1s sprječava nakupljanje opsonina iz sustava komplementa na površini crvenih krvnih stanica, uzrokujući inhibiciju hemolize u bolesnika s CAD-om, te sprječava proizvodnju proupalnih anafilatoksina C3a i C5a i stvaranje nizvodnog kompleksa terminalnih komponenti komplementa C5b-9.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nakon primjene prve infuzije lijeka Enjaymo u bolesnika s CAD-om opažena je inhibicija klasičnog puta aktivacije komplementa za > 90%, a unutar tjedan dana nakon primjene prve doze lijeka Enjaymo vrijednosti C4 vratile su se na normalnu razinu (0,2 g/l).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enjaymo u bolesnika s bolešću hladnih aglutinina (CAD) ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADENZA) koje je obuhvatilo 42 bolesnika (n=22 bolesnika liječena lijekom Enjaymo i n=20 bolesnika koji su primali placebo) te u otvorenom ispitivanju faze 3 sa samo jednom skupinom (CARDINAL) koje je obuhvatilo 24 bolesnika. Oba su ispitivanja trajala 26 tjedana. Nakon završetka 6-mjesečnih razdoblja liječenja (dio A) bolesnici su u oba ispitivanja nastavili primiti Enjaymo tijekom dugoročnog produžetka ispitivanja u kojem su se ocjenjivale sigurnost i postojanost odgovora (dio B) u trajanju od dodatnih 12 mjeseci (CADENZA) odnosno 24 mjeseca (CARDINAL) nakon izlaska posljednjeg bolesnika iz dijela A. Oba su ispitivanja uključivala 9-tjedno praćenje nakon posljednje doze lijeka Enjaymo. Glavni uključni kriteriji bili su početna vrijednost hemoglobina (Hb) ≤ 10 g/dl i aktivna hemoliza, uz razinu bilirubina iznad normalnog referentnog raspona. U ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici sa sindromom hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin syndrome*, CAS). Bolesnici u

ispitivanju CADENZA nisu primili transfuziju krvi unutar 6 mjeseci odnosno više od jedne transfuzije krvi unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje, dok su bolesnici u ispitivanju CARDINAL u anamnezi imali najmanje jednu dokumentiranu transfuziju krvi unutar 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Bolesnici su primali Enjaymo u dozi od 6500 mg za bolesnike tjelesne težine od 39 do < 75 kg odnosno 7500 mg za one tjelesne težine od ≥ 75 kg intravenskom infuzijom tijekom približno 60 minuta 0. i 7. dana, a zatim svakih 14 dana. Najvažnije početne značajke ispitivane populacije sažeto su prikazane u Tablici 3 u nastavku.

Tablica 3. Početne značajke bolesnika uključenih u klinička ispitivanja

Parametar	Statistička vrijednost	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N=20	Enjaymo N=22	Enjaymo N=24
Dob	Srednja vrijednost min., maks.	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Spol Muškarci Žene	n (%)	4 (20,0) 16 (80,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	9 (37,5) 15 (62,5)
Tjelesna težina	Srednja vrijednost, kg min., maks.	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hemoglobin	Srednja vrijednost, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (ukupni)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 x GGN)	41,17 (2 x GGN)	53,26 (2,6 x GGN [†])
Prethodne transfuzije Unutar proteklih 6 mjeseci Unutar proteklih 12 mjeseci	Srednji broj transfuzija (raspon)	0 0	0 0,14 (0, 1)	3,2 (1, 19) 4,8 (1, 23)
FACIT [†] rezultat za umor	Srednja vrijednost	32,99	31,67	32,5

*Podaci za bilirubin prikupljali su se u N=21 bolesnika u ispitivanju CARDINAL; N=18 bolesnika koji su primali placebo i N=20 bolesnika koji su primali Enjaymo u ispitivanju CADENZA te nisu obuhvaćali bolesnike s pozitivnim nalazom testa na Gilbertov sindrom ni one za koje taj podatak nije bio dostupan.

[†]GGN: gornja granica normale; FACIT (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*): upitnik za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest. FACIT rezultat za umor mjeri se na ljestvici od 0 (najgori umor) do 52 (nema umora).

Ispitivanje CADENZA

Četrdeset i dva (42) bolesnika bila su randomizirana za primanje lijeka Enjaymo (n=22) ili placeba (n=20) tijekom 25 tjedana.

Djelotvornost se ocjenjivala na temelju udjela bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda: povećanje razine Hb-a za $\geq 1,5$ g/dl od početka ispitivanja do vremenske točke za ocjenu liječenja (srednja vrijednost za 23., 25. i 26. tjedan) bez primjene transfuzije krvi od 5. tjedna do kraja 26. tjedna i bez primjene dodatnih terapija za CAD osim onih dopuštenih planom ispitivanja od 5. tjedna do kraja 26. tjedna. Bolesnici su primili transfuziju krvi ako su dosegli sljedeće granične vrijednosti hemoglobina: Hb < 7 g/dl ili Hb < 9 g/dl uz prisutnost simptoma. Zabranjene terapije uključivale su rituksimab primijenjen samostalno ili u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.

Djelotvornost se dodatno ocjenjivala na temelju sljedećih dviju ključnih sekundarnih mjera ishoda: učinka lijeka Enjaymo na srednju vrijednost promjene razine Hb-a i FACIT rezultata za umor, kojim se mjerila promjena kvalitete života, od početka ispitivanja. Dodatne sekundarne mjere ishoda bile su: laboratorijska mjerila hemolize, uključujući srednju vrijednost promjene ukupnog bilirubina od početka ispitivanja. Prikupljeni potporni podaci o djelotvornosti uključivali su primjenu transfuzije nakon pet tjedana liječenja.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablicama 4 i 5 u nastavku.

Tablica 4. Rezultati za djelotvornost u bolesnika s CAD-om u ispitivanju CADENZA – dio A

Parametar	Statistička vrijednost	Placebo N=20	Enjaymo N=22	Učinak liječenja
Bolesnici s odgovorom^a	% (95% CI) Omjer izgleda (95% CI) p-vrijednost	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) < 0,001
Hemoglobin	Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja (srednja [LS] vrijednost [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95% CI srednje (LS) vrijednosti	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	p-vrijednost*			< 0,001
Srednji broj transfuzija (5. - 26. tjedan)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NI
FACIT[†] rezultat za umor	Srednja vrijednost	33,66	43,15	
	Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja (srednja [LS] vrijednost [†])	1,91	10,83	8,93
	95% CI srednje (LS) vrijednosti	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	p-vrijednost			< 0,001
Ukupan bilirubin*	Srednja vrijednost, $\mu\text{mol/l}$	33,95	12,12	
	Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja	-1,83	-22,13	NI
	Broj bolesnika s normaliziranim vrijednostima (%)	4 (22,2%)	15 (88,2)	

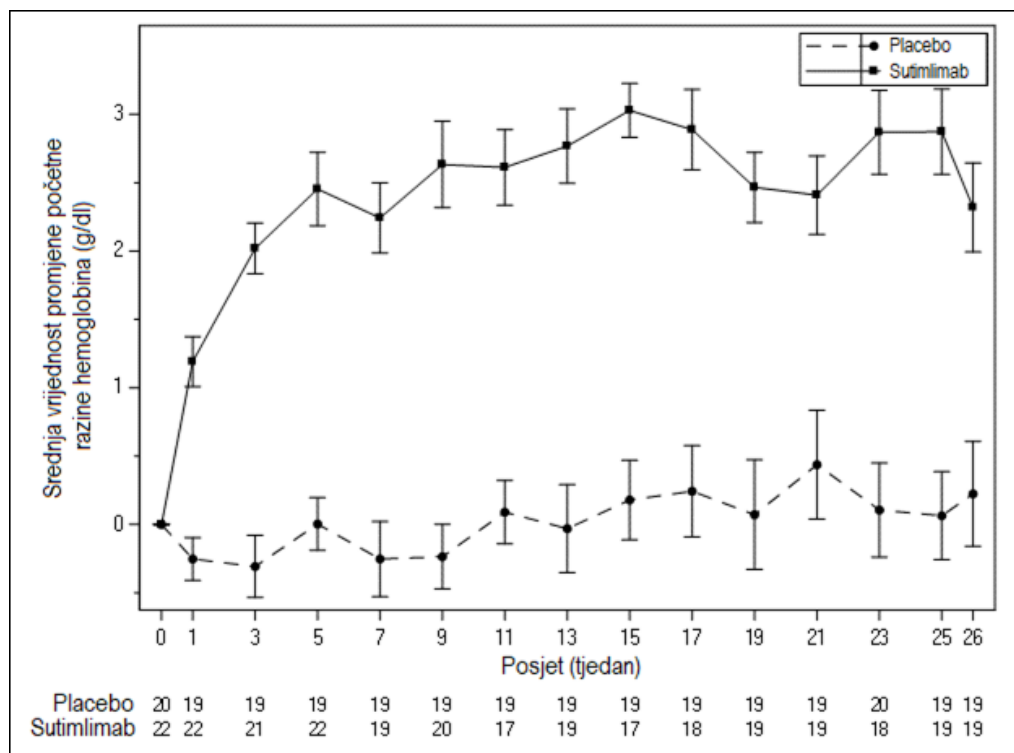
^aBolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik koji je postigao povećanje razine Hb-a za $\geq 1,5$ g/dl od početka ispitivanja do vremenske točke za ocjenu liječenja (srednja vrijednost za 23., 25. i 26. tjedan) bez primjene transfuzije krvi od 5. tjedna do kraja 26. tjedna i bez primjene dodatnih terapija za CAD osim onih dopuštenih planom ispitivanja od 5. tjedna do kraja 26. tjedna.

*Podaci za bilirubin prikupljali su se u N=18 bolesnika koji su primali placebo i N=17 bolesnika koji su primali Enjaymo te nisu obuhvaćali bolesnike s pozitivnim nalazom testa na Gilbertov sindrom ni one za koje taj podatak nije bio dostupan.

[†]LS (engl. *least squares*): metoda najmanjih kvadrata; FACIT: upitnik za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest; NI: nije izračunato.

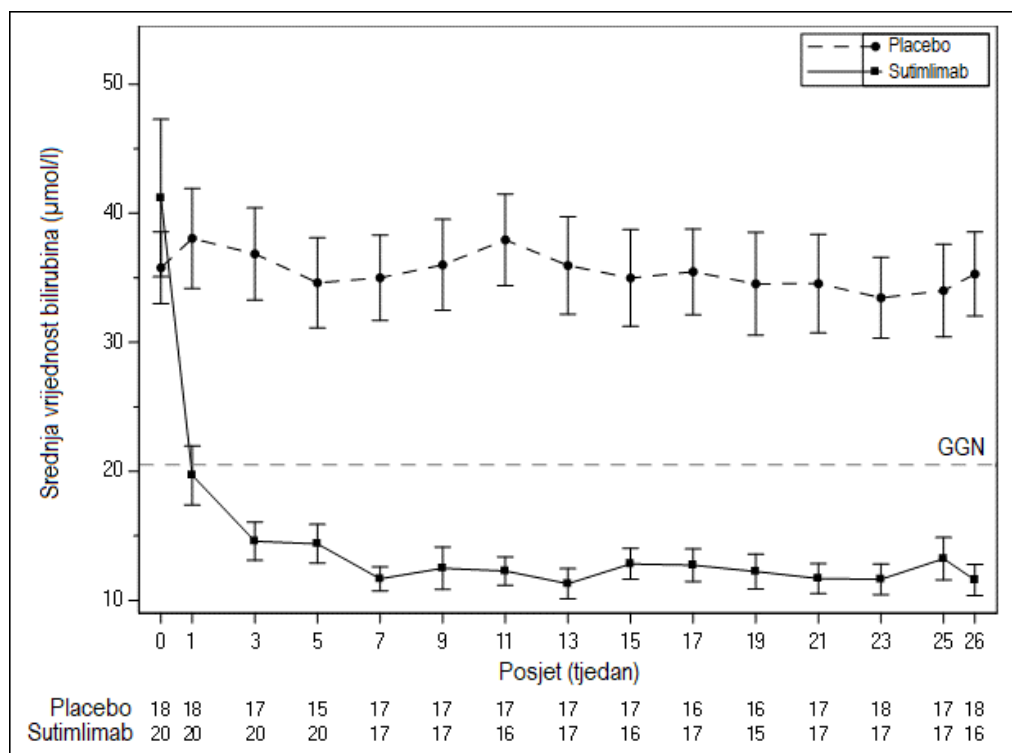
Srednja vrijednost promjene razine hemoglobina (Hb) od početka ispitivanja prikazana je na Slici 1 u nastavku.

Slika 1. Ispitivanje CADENZA – dio A: grafički prikaz srednje vrijednosti promjene početne razine hemoglobina (g/dl) (+/- SE) po posjetima



Srednje vrijednosti bilirubina po posjetima prikazane su na Slici 2 u nastavku.

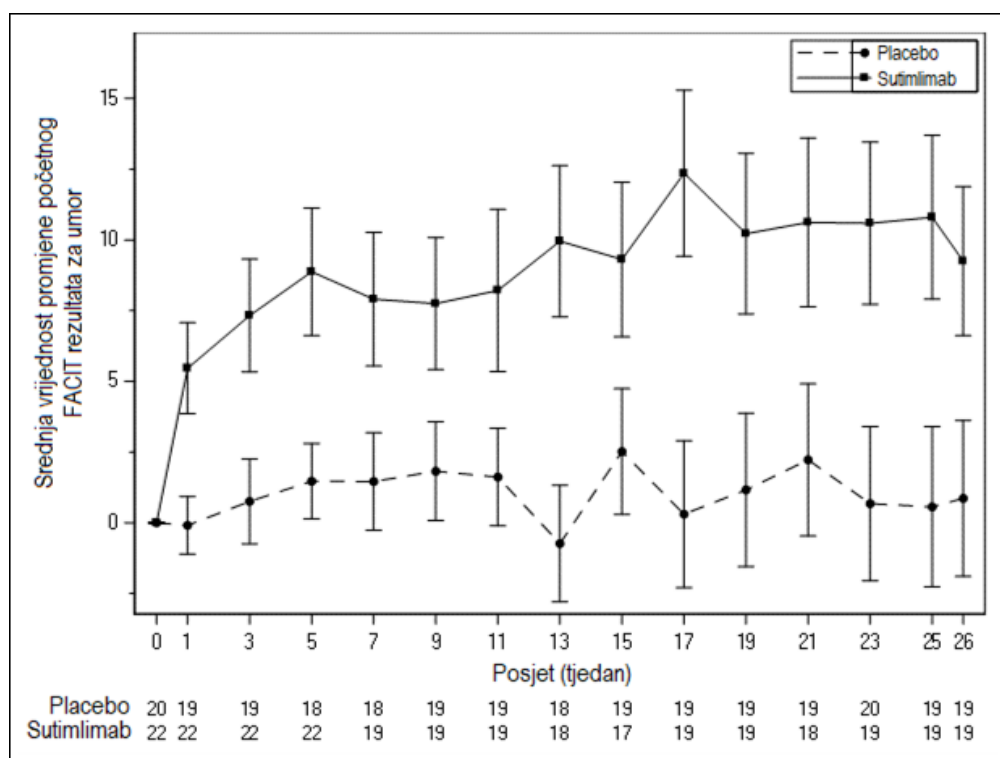
Slika 2. Ispitivanje CADENZA – dio A: grafički prikaz srednje vrijednosti bilirubina ($\mu\text{mol/l}$) ($\pm$ SE) po posjetima (izuzevši ispitanike s pozitivnim nalazom ili nepoznatim rezultatom testa na Gilbertov sindrom)



Kvaliteta života vezana uz zdravlje

Povećanja srednje vrijednosti FACIT rezultata za umor u dijelu A prikazana su na Slici 3 u nastavku.

Slika 3. Ispitivanje CADENZA – dio A: grafički prikaz srednje vrijednosti promjene FACIT rezultata za umor (SE) po posjetima



U dijelu B srednje vrijednosti hemoglobina održale su se na razini od > 11 g/dl te je opažena održana normalizacija srednjih vrijednosti bilirubina, što ukazuje na održano smanjenje hemolize. Održala su se i poboljšanja FACIT rezultata za umor opažena u dijelu A.

Nakon posljednje doze lijeka Enjaymo primijenjene u ispitivanju opaženi su znakovi i simptomi rekurentne hemolize. Devet tjedana nakon primjene posljednje doze u dijelu B srednja vrijednost hemoglobina smanjila se za 2,41 g/dl (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]: 2,21), dok se srednja vrijednost bilirubina povećala za 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 18,14) u odnosu na posljednje vrijednosti dostupne tijekom liječenja. Srednji FACIT rezultat za umor vratio se na razine gotovo jednake početnima (31,29), uz srednju vrijednost promjene SD-a od -1,40 (11,48) u odnosu na početak ispitivanja.

Ispitivanje CARDINAL

Dvadeset i četiri (24) bolesnika primala su Enjaymo tijekom 25 tjedana.

Djelotvornost se ocjenjivala na temelju udjela bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda: povećanje početne razine Hb-a za ≥ 2 g/dl ili $\text{Hb} \geq 12$ g/dl u vremenskoj točki za ocjenu liječenja (srednja vrijednost za 23., 25. i 26. tjedan) bez primjene transfuzije krvi od 5. tjedna do kraja 26. tjedna i bez primjene dodatnih terapija za CAD osim onih dopuštenih planom ispitivanja od 5. tjedna do kraja 26. tjedna. Bolesnici su primili transfuziju krvi ako su dosegli sljedeće granične vrijednosti hemoglobina: $\text{Hb} < 7$ g/dl ili $\text{Hb} < 9$ g/dl uz prisutnost simptoma. Zabranjene terapije uključivale su rituksimab primijenjen samostalno ili u kombinaciji s citotoksičnim lijekovima.

Djelotvornost se dodatno ocjenjivala na temelju sljedećih sekundarnih mjera ishoda: učinka lijeka Enjaymo na vrijednost Hb-a i laboratorijska mjerila hemolize, uključujući srednju vrijednost promjene ukupnog bilirubina od početka ispitivanja. Promjena kvalitete života ocjenjivala se na temelju srednje vrijednosti promjene FACIT rezultata za umor od početka ispitivanja, te je predstavljala sekundarnu mjeru ishoda. Prikupljeni potporni podaci o djelotvornosti uključivali su primjenu transfuzije nakon pet tjedana liječenja.

U Tablici 5 prikazani su rezultati za djelotvornost u bolesnika s CAD-om iz ispitivanja CARDINAL.

Tablica 5. Rezultati za djelotvornost u bolesnika s CAD-om u ispitivanju CARDINAL – dio A

Parametar	Statistička vrijednost	ENJAYMO N=24
Bolesnici s odgovorom^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobin	Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja (srednja [LS] vrijednost [†]), g/dl 95% CI srednje (LS) vrijednosti	2,60 (0,74; 4,46)
Srednji broj transfuzija (5. - 26. tjedan)	n	0,9
Ukupan bilirubin*	Srednja vrijednost, $\mu\text{mol/l}$ Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja (srednja [LS] vrijednost [†]) Broj bolesnika s normaliziranim vrijednostima (%)	15,48 (0,76 x GGN [†]) -38,18 13 (54,2)
Rezultat za umor prema upitniku FACIT[†]	Srednja vrijednost Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja (srednja [LS] vrijednost [†]) 95% CI srednje (LS) vrijednosti	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aBolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik koji je postigao povećanje početne razine Hb-a za ≥ 2 g/dl ili $\text{Hb} \geq 12$ g/dl u vremenskoj točki za ocjenu liječenja (srednja vrijednost za 23., 25. i

26. tjedan) bez primjene transfuzije krvi od 5. tjedna do kraja 26. tjedna i bez primjene dodatnih terapija za CAD osim onih dopuštenih planom ispitivanja od 5. tjedna do kraja 26. tjedna.

*Podaci za bilirubin prikupljali su se u N=21 bolesnika te nisu obuhvaćali bolesnike s Gilbertovim sindromom.

†LS: metoda najmanjih kvadrata; GGN: gornja granica normale; FACIT: upitnik za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest

U dijelu B srednje vrijednosti hemoglobina održale su se na razini od > 11 g/dl te je opažena održana normalizacija srednjih vrijednosti bilirubina, što ukazuje na održano smanjenje hemolize.

Nakon posljednje doze lijeka Enjaymo primijenjene u ispitivanju opaženi su znakovi i simptomi rekurentne hemolize. Devet tjedana nakon primjene posljednje doze u dijelu B srednja vrijednost hemoglobina smanjila se za 2,28 g/dl (SD: 1,80), dok se srednja vrijednost bilirubina povećala za 24,27 μ mol/l (SD: 13,51) u odnosu na posljednje vrijednosti dostupne tijekom liječenja. Srednji FACIT rezultat za umor vratio se na razinu blizu početne, uz srednju vrijednost promjene SD-a od 1,05 (8,15) u odnosu na početne vrijednosti prije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Enjaymo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju primarne bolesti hladnih aglutinina (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Starije osobe

Većina bolesnika (43/66, 65%) uključenih u klinička ispitivanja lijeka Enjaymo kod CAD-a imalo je 65 ili više godina. Prijavljeno kliničko iskustvo nije ukazalo ni na kakve razlike u odgovoru na liječenje između bolesnika starijih od 65 godina i mlađih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika sutimlimaba opisana je u 24 bolesnika iz ispitivanja CARDINAL i 42 bolesnika iz ispitivanja CADENZA, što uključuje 51 bolesnika liječenog dozom od 6500 mg i 15 bolesnika liječenih dozom od 7500 mg, u skladu s preporučenim režimom doziranja. Ukupna izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene predloženog režima doziranja prikazana je u Tablici 6.

Tablica 6. Srednja vrijednost (SD) parametara izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže

CARDINAL i CADENZA	Doza (mg)	C_{min} (μ g/ml)*	AUC_{ss} (μ g·h/ml)*
Srednja vrijednost (SD)	6500 (n=51) 7500 (n=15)	1397 (721) 1107 (661)	697 499 (256 234) 576 017 (253 776)

*Kratice: AUC_{ss} = površina ispod krivulje između 2 uzastopne doze nakon postizanja stanja dinamičke ravnoteže; C_{min} = najniža koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže, definirana kao koncentracija 1 sat prije primjene sljedeće doze

Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 7. tjedna nakon početka liječenja sutimlimabom, uz omjer nakupljanja manji od 2.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u središnjem i perifernom odjeljku iznosio je približno 5,8 l u bolesnika s CAD-om.

Biotransformacija

Sutimlimab je protein. Opće je poznato da se protutijela metaboliziraju razgradnjom do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina.

Eliminacija

Poluvijek sutimlimaba ovisi o plazmatskoj koncentraciji. Terminalno poluvrijeme eliminacije sutimlimaba u stanju dinamičke ravnoteže prema ukupnom klirensu (linearnom i nelinearnom) iznosi 16 dana.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene jednokratnih doza klirens sutimlimaba pokazao je naglo početno smanjenje pri dozama manjima od 30 mg/kg (~ 2 g), da bi u rasponu od 60 do 100 mg/kg sutimlimaba postao neovisan o dozi.

Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici sutimlimaba s obzirom na spol, dob, oštećenje jetrene funkcije ili oštećenje bubrežne funkcije. Razine izloženosti (C_{max} , C_{min} i AUC) u stanju dinamičke ravnoteže procjenjivale su se na temelju doza od 6500 mg (< 75 kg) i 7500 mg ($\geq$ 75 kg) primijenjenih 0. i 7. dana, a zatim svakih 14 dana nakon toga. Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u 101 sudionika i 95 sudionica pokazala je slične parametre izloženosti kod oba spola.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je slične parametre izloženosti kod sudionika svih rasa (94 bijelca, 10 crnaca, 42 Azijca).

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da su tjelesna težina i etničko podrijetlo (Japanci naspram ostalih) utjecali na farmakokinetiku sutimlimaba. U sudionika veće tjelesne težine opažena je manja izloženost. Usporedba podataka iz različitih ispitivanja pokazala je da je AUC₀₋₁₆₈ sutimlimaba nakon doza od 30 - 100 mg/kg bio do 38% viši u sudionika japanskog podrijetla nego u ostalih sudionika.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Koncentracije sutimlimaba iznad 100 µg/ml dovele su do maksimalne inhibicije klasičnog puta aktivacije komplementa. Predloženi režim doziranja omogućio je dovoljnu izloženost sutimlimabu u stanju dinamičke ravnoteže da bi se postigli klinički važni učinci na Hb, bilirubin i ukupne razine C4.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U proširenom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenom na makaki majmunima nisu utvrđeni nikakvi dokazi nepovoljnih razvojnih ishoda kod intravenske primjene sutimlimaba tijekom organogeneze pa do okota pri razinama izloženosti (AUC) približno 2 - 3 puta većima od onih koje se postižu u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi. U ispitivanjima ponovljene primjene sutimlimaba nisu opaženi nikakvi učinci na reproduktivne organe makaki majmuna pri izloženosti približno četverostruko većoj od one koja se postiže u ljudi pri preporučenoj dozi.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal sutimlimaba.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju nekliničkih ispitivanja na makaki majmunima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 80 (E433)
natrijev klorid
natrijev hidrogenfosfat (E339)
natrijev dihidrogenfosfat (E339)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

4 godine

Čuvanje lijeka nakon otvaranja:

Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 16 sati na temperaturi od 18°C do 25°C ili tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno 8 sati na sobnoj temperaturi, osim u slučajevima kad su otvaranje bočice i dodavanje lijeka u infuzijsku vrećicu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja bočice lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

22 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (butilna guma), zaštitnim zatvaračem (aluminij) i *flip-off* kapicom.

Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Enjaymo dolazi u obliku otopine u jednodoznoj bočici, a mora ga pripremiti zdravstveni radnik korištenjem aseptične tehnike.

Priprema

1. Izvadite Enjaymo iz hladnjaka. Da biste minimizirali pjenjenje, nemojte ga tresti.

2. Prije primjene vizualno pregledajte bočice kako biste utvrdili sadrži li otopina krute čestice i je li promijenila boju. Otopina je opalescentna, bezbojna do blago žuta tekućina. Nemojte primijeniti lijek ako je promijenio boju ili ako sadrži strane čestice.
3. Izvucite izračunati volumen iz odgovarajućeg broja bočica na temelju preporučene doze (vidjeti Tablicu 1) i dodajte ga u praznu infuzijsku vrećicu. Bacite neupotrijebljeni lijek koji je preostao u bočici.
4. Pripremljena otopina mora se primijeniti odmah. Za uvjete čuvanja vidjeti dio 6.3.

Primjena

1. Prije primjene pričekajte da se otopina za infuziju ugrije na sobnu temperaturu (18°C - 25°C). Za brzinu infuzije pogledajte Tablicu 1 u dijelu 4.2. Infuziju treba primijeniti tijekom 1 - 2 sata, ovisno o bolesnikovoj tjelesnoj težini. Infuzija se smije primijeniti samo kroz filter veličine pora 0,22 mikrometra s polietersulfonskom (PES) membranom. Mogu se koristiti grijači infuzije, ali temperatura ne smije prijeći 40°C.
2. Kateter i cjevčice za infuziju treba ispuniti otopinom lijeka da bi se izbacili mjehurići zraka neposredno prije infuzije, a odmah po završetku infuzije treba ih isprati dovoljnom količinom (približno 20 ml) otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).
3. Nisu opažene inkompatibilnosti između Enjaymo otopine za infuziju i infuzijskih vrećica načinjenih od poli(vinilklorida) (PVC) plastificiranog bi(2-etilheksil)ftalatom (DEHP), etilen-vinilacetata (EVA) i poliolefina (PO); kompleta za primjenu lijeka načinjenih od PVC-a plastificiranog DEHP-om, polipropilena (PP) koji ne sadrži DEHP i polietilena (PE); te nastavaka za bočicu načinjenih od polikarbonata (PC) i akrilonitril butadien stirena (ABS).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Enjaymo stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Enjaymo dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Vodič za liječnika
- Vodič za bolesnika

Ti će materijali sadržavati ključne sigurnosne poruke o ozbiljnim infekcijama kao važnom utvrđenom riziku i meningokoknim infekcijama kao važnom potencijalnom riziku.

Vodič za liječnika treba:

- educirati liječnike da prije uvođenja lijeka Enjaymo bolesnike treba cijepiti (u skladu s najnovijim lokalnim preporukama za cijepljenje bolesnika s perzistentnim poremećajima deficijencije komplementa)
- preporučiti praćenje tijekom liječenja kako bi se uočili rani znakovi i simptomi infekcija
- preporučiti savjetovanje prilagođeno svakom bolesniku pojedinačno

Vodič za bolesnika treba:

- povećati svijest o povećanom riziku od infekcije i potrebi za cijepljenjem
- povećati svijest o ranim znakovima i simptomima infekcija te potrebi da se u slučaju njihove pojave odmah potraži liječnička pomoć

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NAVESTI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Enjaymo 50 mg/ml otopina za infuziju
sutimlimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1100 mg sutimlimaba u 22 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 80, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

50 mg/ml

1 bočica

6 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Intravenski

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NAVESTI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA UNUTARNJEM PAKIRANJU: STAKLENA BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Enjaymo 50 mg/ml infuzija
sutimlimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1100 mg sutimlimaba u 22 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 80 (E433), natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat (E339), natrijev dihidrogenfosfat (E339), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
50 mg/ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

i.v.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Rare Diseases

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

13. BROJ SERIJE

Lot

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Enjaymo 50 mg/ml otopina za infuziju sutimlimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Enjaymo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Enjaymo
3. Kako se Enjaymo primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enjaymo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Enjaymo i za što se koristi

Enjaymo sadrži djelatnu tvar sutimlimab, a pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela.

Kod rijetkog krvnog poremećaja koji se zove bolest hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin disease*, CAD) određena protutijela obrambenog imunosnog sustava vezuju se za crvene krvne stanice. To dovodi do razgradnje crvenih krvnih stanica (hemolitičke anemije) zbog aktiviranja klasičnog puta aktivacije komplementa (jednog dijela obrambenog imunosnog sustava). Enjaymo blokira aktivaciju tog dijela obrambenog imunosnog sustava.

Enjaymo se koristi za liječenje hemolitičke anemije u odraslih s CAD-om, kojima smanjuje anemiju i ublažava umor.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Enjaymo

Ne smijete primiti Enjaymo

- ako ste alergični na sutimlimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Enjaymo.

Infekcije

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju infekciju, uključujući postojeću infekciju HIV-om ili virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, ili ako imate narušenu sposobnost borbe protiv infekcija.

Cijepljenje

Provjerite sa svojim liječnikom jeste li primili sva potrebna cjepiva, uključujući cjepiva protiv meningokoka i streptokoka.

Preporučuje se da cjepiva primite najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom Enjaymo. Morate znati da cijepljenje neće nužno uvijek spriječiti te vrste infekcija. Odmah se obratite svom liječniku ako se pojavi bilo koji znak infekcije (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).

Alergijske reakcije

Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji znak alergijske reakcije tijekom ili nakon primjene ovog lijeka. Za simptome pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Reakcije na infuziju

Tijekom ili neposredno nakon primjene infuzije mogu se javiti reakcije na infuziju. Odmah obavijestite zdravstvenog radnika ako primijetite simptome povezane s infuzijom lijeka Enjaymo. Za simptome pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“.

Sistemska eritematska bolest

Obavijestite svog liječnika ako imate autoimunu bolest kao što je sistemska eritematska bolest, koji je poznat i kao lupus. Potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji simptom sistemske eritematske bolesti, kao što su bol ili oticanje zglobova, osip na obrazima i nosu ili neobjašnjiva vrućica.

Djeca i adolescenti

Enjaymo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se CAD u pravilu ne javlja u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Enjaymo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Nije poznato hoće li Enjaymo utjecati na nerođeno dijete.

Ako ste trudni, Enjaymo smijete primiti samo ako je Vaš liječnik to izričito preporučio.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Enjaymo u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene ovog lijeka. Naime, Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li dojiti ili primati Enjaymo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Enjaymo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) po ml odnosno 77 mg po bočici, što odgovara 3,85% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se Enjaymo primjenjuje

Enjaymo će Vam davati zdravstveni radnik. Lijek se primjenjuje infuzijom (dripom) u venu (intravenski). Doza koju ćete primiti ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

Infuzija obično traje 1 - 2 sata. Nakon svake infuzije bit ćete pod nadzorom zbog mogućih alergijskih reakcija. Nakon prve infuzije bit ćete praćeni najmanje 2 sata. Nakon sljedećih infuzija bit ćete praćeni najmanje 1 sat.

Obično ćete primiti:

- početnu dozu lijeka Enjaymo
- jednu dozu lijeka Enjaymo tjedan dana kasnije
- nakon toga početak ćete primiti Enjaymo svaka 2 tjedna

Primjena infuzije kod kuće

- Primit ćete Enjaymo najmanje tri mjeseca u zdravstvenoj ustanovi.
- Nakon toga Vaš liječnik može utvrditi da možete primiti Enjaymo kod kuće.
- Primjenu infuzija kod kuće provodit će zdravstveni radnik.

Ako primite više lijeka Enjaymo nego što ste trebali

Lijek će primjenjivati zdravstveni radnik. Ako mislite da ste slučajno primili previše lijeka Enjaymo, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili primiti Enjaymo

Ako propustite termin za primjenu lijeka Enjaymo, odmah se obratite svom liječniku i dogovorite novi termin.

Ako prestanete primiti Enjaymo

Učinci lijeka Enjaymo smanjit će se po završetku liječenja. Ako prestanete primiti Enjaymo, liječnik Vas treba kontrolirati zbog moguće ponovne pojave znakova i simptoma CAD-a. Ti su simptomi uzrokovani razgradnjom crvenih krvnih stanica, a mogu uključivati umor, nedostatak zraka, ubrzane otkucaje srca ili tamnu mokraću.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam daje Enjaymo ako primijetite bilo koji znak alergijske reakcije tijekom ili ubrzo nakon primjene ovog lijeka. Znakovi mogu uključivati:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama
- osjećaj da ćete se onesvijestiti

Ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi tijekom infuzije, ona se odmah mora prekinuti.

Odmah obavijestite zdravstvenog radnika koji Vam daje Enjaymo ako primijetite bilo koji znak reakcije na infuziju tijekom primjene ovog lijeka. Te su reakcije česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba), a znakovi mogu uključivati:

- mučninu
- navale crvenila
- glavobolju
- nedostatak zraka

- ubrzane otkucaje srca

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako se pojave simptomi ili znakovi infekcije kao što su:

- vrućica praćena osipom ili bez njega, zimica, simptomi nalik gripi, kašalj/otežano disanje, glavobolja praćena mučninom, povraćanje, ukočen vrat, ukočena leđa, smetenost, osjetljivost očiju na svjetlost, bol tijekom mokrenja ili učestalije mokrenje nego inače
- infekcije: mokraćnih putova, gornjih dišnih putova, želuca i crijeva, prehlada i curenje iz nosa javljaju se vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcije: donjih dišnih putova, mokraćnih putova i herpesna infekcija javljaju se često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru i ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- visok krvni tlak
- loša cirkulacija praćena promjenom boje kože na šakama i stopalima uslijed hladnoće i stresa (Raynaudov fenomen, akrocijanoza)
- bol u trbuhu
- mučnina

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- reakcije na infuziju
- vrućica
- osjećaj hladnoće
- omaglica
- aura
- nizak krvni tlak
- proljev
- nelagoda u trbuhu
- vrijed u ustima (afta)
- nelagoda u prsnoj koži
- svrbež

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enjaymo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Enjaymo se ne smije bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš je zdravstveni radnik odgovoran za pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Ova će mjera pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enjaymo sadrži

- Djelatna tvar je sutimlimab. Jedna bočica s 22 ml otopine sadrži 1100 mg sutimlimaba.
- Drugi sastojci su polisorbat 80 (E433), natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat (E339), natrijev dihidrogenfosfat (E339) i voda za injekcije.

Ovaj lijek sadrži natrij (pogledajte odlomak „Enjaymo sadrži natrij“ u dijelu 2.).

Kako Enjaymo izgleda i sadržaj pakiranja

Enjaymo je opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina za infuziju koja u suštini ne sadrži čestice.

Jedno pakiranje sadrži 1 ili 6 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Priprema

Enjaymo dolazi u obliku otopine u jednodoznoj bočici i mora ga pripremiti zdravstveni radnik korištenjem aseptične tehnike.

1. Izvadite Enjaymo iz hladnjaka. Da biste minimizirali pjenjenje, nemojte ga tresti.
2. Prije primjene vizualno pregledajte bočice kako biste utvrdili sadrži li otopina krute čestice i je li promijenila boju. Otopina je opalescentna, bezbojna do blago žuta tekućina. Nemojte primijeniti lijek ako je promijenio boju ili ako sadrži strane čestice.
3. Izvucite izračunati volumen iz odgovarajućeg broja bočica na temelju preporučene doze (vidjeti Tablicu 1 za referentne informacije o infuziji) i dodajte ga u praznu infuzijsku vrećicu. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.
4. Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah.

Primjena

1. Prije primjene pričekajte da se otopina za infuziju ugrije na sobnu temperaturu (18°C - 25°C). Za brzinu infuzije pogledajte Tablicu 1. Infuziju treba primijeniti tijekom 1 - 2 sata, ovisno o bolesnikovoj tjelesnoj težini. Infuzija se smije primijeniti samo kroz filtar veličine pora 0,22 mikrometra s polietersulfonskom (PES) membranom. Mogu se koristiti grijači infuzije, ali temperatura ne smije prijeći 40°C.
2. Kateter i cjevčice za infuziju treba ispuniti otopinom lijeka da bi se izbacili mjehurići zraka neposredno prije infuzije, a odmah po završetku infuzije treba ih isprati dovoljnom količinom (približno 20 ml) otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).
3. Nisu opažene inkompatibilnosti između Enjaymo otopine za infuziju i infuzijskih vrećica načinjenih od poli(vinilklorida) (PVC) plastificiranog bi(2-etilheksil)ftalatom (DEHP), etilen-vinilacetata (EVA) i poliolefina (PO); kompleta za primjenu lijeka načinjenih od PVC-a plastificiranog DEHP-om, polipropilena (PP) koji ne sadrži DEHP i polietilena (PE); te nastavaka za bočicu načinjenih od polikarbonata (PC) i akrilonitril butadien stirena (ABS).

Tablica 1. Referentne informacije o infuziji

Raspon tjelesne težine	Doza (mg)	Potreban broj bočica	Volumen (ml)	Maksimalna brzina infuzije
≥ 39 kg i < 75 kg	6500	6	130	130 ml/h
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/h

Uvjeti čuvanja

Neotvorena bočica

- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja

- Dokazane su kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 16 sati na temperaturi od 18°C do 25°C ili tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah.
- Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno 8 sati na sobnoj temperaturi, osim u slučajevima kad su otvaranje bočice i dodavanje lijeka u infuzijsku vrećicu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Primjena infuzije kod kuće

Primjenu infuzije kod kuće mora provoditi zdravstveni radnik.

Odluku da se razmotri primjena infuzije kod kuće treba donijeti na temelju kliničkih značajki i potreba svakog bolesnika pojedinačno. Pri prelasku s primjene infuzije u zdravstvenoj ustanovi na primjenu kod kuće treba osigurati dostupnost odgovarajuće infrastrukture i resursa u skladu s uputama nadležnog liječnika. Primjena infuzije lijeka Enjaymo kod kuće može se razmotriti u bolesnika koji su dobro podnijeli infuzije primijenjene u zdravstvenoj ustanovi i koji nisu imali reakcija na infuziju. Pri ocjeni bolesnikove pogodnosti za primjenu infuzija kod kuće treba uzeti u obzir njegove podležne bolesti i sposobnost pridržavanja uvjeta za primjenu infuzije kod kuće. Osim toga, treba razmotriti i sljedeće kriterije:

- Bolesnik ne smije imati nikakvo istodobno medicinsko stanje koje bi ga prema mišljenju liječnika moglo izložiti većem riziku pri primjeni infuzije kod kuće u odnosu na primjenu u zdravstvenoj ustanovi. Prije početka primjene infuzija kod kuće treba provesti sveobuhvatnu ocjenu kako bi se potvrdilo da je bolesnik medicinski stabilan.
- Bolesnik mora najmanje 3 mjeseca uspješno primati infuzije lijeka Enjaymo u zdravstvenoj ustanovi (bolnici ili ambulanti) pod nadzorom liječnika ili zdravstvenog radnika s iskustvom u liječenju bolesnika s CAD-om.
- Bolesnik mora biti voljan i sposoban pridržavati se postupaka primjene infuzije kod kuće i preporuka nadležnog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- Zdravstveni radnik koji primjenjuje infuziju kod kuće treba biti dostupan u svakom trenutku tijekom primjene infuzije i još najmanje sat vremena po njezinu završetku.

Ako se u bolesnika razviju nuspojave tijekom primjene infuzije kod kuće, potrebno je odmah obustaviti primjenu infuzije i uvesti odgovarajuće liječenje te obavijestiti nadležnog liječnika. U takvim slučajevima nadležni liječnik treba odlučiti smije li bolesnik primati daljnje infuzije i, ako smije, treba li sljedeće infuzije primiti u bolnici ili ambulantno pod nadzorom zdravstvenog radnika.