

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enjaymo 50 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs infūziju šķīduma satur 50 mg sutimlimaba (*sutimlimab*)*. Vienā flakonā ir 22 mililitri šķīduma, kas satur 1100 mg sutimlimaba.

* Sutimlimabs ir G4 imūnglobulīna (IgG4) monoklonāla antivielas (mAv), kas ar rekombinantās DNS tehnoloģiju tiek iegūta no Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese hamster ovary; CHO*) šūnām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs mililitrs infūziju šķīduma satur 3,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām (infūzija)

Opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums, būtībā bez redzamām daļiņām; šķīduma pH ir aptuveni 6,1 un osmolalitāte ir 268-312 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Enjaymo ir paredzētas hemolītiskās anēmijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar aukstuma aglutinīnu slimību (AAS).

4.2. Devas un lietošanas veids

Enjaymo jāievada veselības aprūpes speciālistam ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar hematoloģiskiem traucējumiem ārstēšanā.

Devas

Pacientiem ir jābūt vakcinātiem atbilstoši jaunākajiem vietējiem ieteikumiem par vakcināciju pacientiem ar pastāvīgu komplementa deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas. Pacientiem ar ķermeņa masu no 39 kg līdz mazāk nekā 75 kg ieteicamā deva ir 6500 mg, savukārt pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 75 kg, ieteicamā deva ir 7500 mg. Enjaymo ir jāievada intravenozi vienu reizi nedēļā pirmo divu nedēļu laikā, bet turpmāk – ik pēc divām nedēļām. Enjaymo ir jāievada ieteicamajos devas shēmas laika punktos vai arī divu dienu laikā pēc šiem laika punktiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enjaymo ir

paredzētas pastāvīgai lietošanai tikai hroniskas terapijas ietvaros, izņemot gadījumus, kad klīniski indicēta Enjaymo terapijas pārtraukšana.

Izlaista deva

Izlaistas devas gadījumā tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Ja pēc pēdējās devas ievadīšanas ir pagājušas vairāk nekā 17 dienas, terapija jāatsāk ar zāļu ievadīšanu vienu reizi nedēļā pirmo divu nedēļu laikā un turpmāk – ik pēc divām nedēļām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ar AAS vecumā no 65 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija

Enjaymo nav piemērotas lietošanai bērniem vecumā līdz 18 gadiem AAS ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enjaymo ir paredzētas ievadīšanai tika intravenozas infūzijas veidā. Šīs zāles nedrīkst ievadīt intravenozas vienmomenta vai bolus injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pēc sagatavošanas Enjaymo šķīdums infūzijām ir jāievada intravenozi ar ātrumu, kāds norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Informācija par infūziju

Ķermeņa masas diapazons	Deva (mg)	Nepieciešamais flakonu skaits	Tilpums (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums
No ≥ 39 kg līdz < 75 kg	6500	6	130	130 ml/stundā
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/stundā

Pacientiem ar kardiopulmonālu slimību infūzija var ilgt vairāk nekā 120 minūtes.

Ja Enjaymo ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc ārsta ieskatiem var samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt infūziju. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, Enjaymo ievadīšana ir jāpārtrauc un jāatsāk atbilstoša terapija. Pēc pirmās infūzijas beigām pacients vismaz divas stundas ir jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas un/vai paaugstinātas jutības reakcijas pazīmes vai simptomi. Pēc turpmākajām infūzijām pacients ir jānovēro vienu stundu, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi.

Infūzija mājās apstākļos

Infūziju mājās apstākļos drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

Lēmums par infūziju mājās apstākļos ir jāapsver, pamatojoties uz pacienta individuālajām klīniskajām īpašībām un vajadzībām. Pāreja no infūzijas veselības aprūpes iestādē uz ievadīšanu mājās apstākļos ietver atbilstošas infrastruktūras un resursu nodrošināšanu un atbilstību ārstējošā ārsta norādījumiem. Enjaymo infūziju mājās apstākļos var apsvērt pacientiem, kuriem bija laba infūzijas panesamība veselības aprūpes iestādē un kuriem nebija ar infūziju saistītas reakcijas.

Novērtējot pacienta piemērotību infūzijai mājās apstākļos, ir jāņem vērā pacienta blakusslimības un spēja ievērot prasības, kādas noteiktas infūzijai mājās apstākļos. Turklāt jāņem vērā arī šādi kritēriji:

- pacientam pašlaik nedrīkst būt blakusslimības, kas pēc ārsta ieskatiem salīdzinājumā ar infūziju veselības aprūpes iestādē var paaugstināt pacienta risku, ja infūzija tiek ievadīta mājās apstākļos; pirms infūziju uzsākšanas mājās apstākļos ir jāveic vispusīgi izmeklējumi, lai pārlicinātos, ka pacienta stāvoklis ir klīniski stabils;
- pacientam vismaz trīs mēnešus veiksmīgi ir jāsaņem Enjaymo infūzija veselības aprūpes iestādē (stacionārā vai ambulatoriski) ārsta vai AAS pacientu aprūpē pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā;
- pacientam ir jāvēlas un jāspēj ievērot ar infūziju mājās apstākļos saistītās procedūras un ārstējošā ārsta vai veselības aprūpes personāla ieteikumi;
- veselības aprūpes speciālistam, kurš ievada infūziju mājās apstākļos, ir jābūt pieejamam visā infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc infūzijas beigām.

Ja pacientam, ievadot infūziju mājās apstākļos, rodas nevēlamas blakusparādības, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša medikamentoza ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu) un jāinformē ārstējošais ārsts. Šādos gadījumos ārstējošajam ārstam ir jāpieņem lēmums par to, vai turpmākās infūzijas ir nepieciešamas un vai turpmākās infūzijas pacientam jāievada stacionārā vai ambulatori ārsta uzraudzībā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Enjaymo iedarbojas uz klasisko komplementa aktivizēšanas ceļu (KAC), specifiski saistoties ar komplementa proteīna 1. komponenta s subkomponentu (C1s) un novēršot komplementa C4 proteīna šķelšanu. Lai gan ietekmes uz lektīna un alternatīvo aktivizācijas ceļu nav, pacientiem var būt pastiprināta uzņēmība pret nopietnām infekcijām, īpaši infekcijām, ko izraisa iekapsulētas baktērijas, piemēram, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*. Pirms terapijas ar Enjaymo pacienti ir jāvakcinē pret iekapsulēto baktēriju izraisītām slimībām (skatīt turpmāk "Vakcinācija").

AAS klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar Enjaymo, ziņots par nopietnām infekcijām, tai skaitā sepsi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Enjaymo lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu, nopietnu infekciju. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas agrīnas pazīmes un simptomi, un viņi jāinformē, ka šādu simptomu gadījumā nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Klīniskajos pētījumos netika iesaistīti pacienti ar vīrusa hepatītu vai HIV infekciju. Ja pirms terapijas vai tās laikā pacientam ir noteikta B hepatīta, C hepatīta vai HIV infekcijas diagnoze, viņam par to ir jāinformē ārsts. Ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir B hepatīts, C hepatīts vai HIV infekcija, ir jāievēro piesardzība.

Vakcinācija

Pacientiem ir jāsaņem vakcinācija atbilstoši jaunākajiem vietējiem ieteikumiem pacientiem ar pastāvīgu komplementa deficītu, tai skaitā vakcinācija ar meningokoku un streptokoku vakcīnām. Pacientiem ir jāsaņem revakcinācija atbilstoši vietējiem ieteikumiem.

Pacienti, kuri nav vakcinēti pret iekapsulēto baktēriju izraisītām slimībām, ir jāvakcinē vismaz 2 nedēļas pirms Enjaymo pirmās devas. Ja nevakcinētam pacientam ir indicēta steidzama Enjaymo terapija, vakcinācija jāveic, tiklīdz tas iespējams. Profilaktiskas antibiotiku lietošanas sniegtie ieguvumi un radītie riski infekciju novēršanai pacientiem, kuri saņem Enjaymo, nav pētīti.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tāpat kā citas proteīnus saturošas zāles, arī Enjaymo var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaksi. Klīniskajos pētījumos, lietojot Enjaymo, netika novērotas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas. Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, Enjaymo ievadīšana ir jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Enjaymo ievadīšana var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas infūzijas laikā vai uzreiz pēc infūzijas beigām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas ar infūziju saistīta reakcija, un šādas reakcijas gadījumā infūzija ir jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV)

Personām ar pārmantotu klasisku komplementa deficītu ir augstāks SSV attīstības risks. Pacienti ar SSV tika izslēgti no Enjaymo klīniskajiem pētījumiem. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Enjaymo ir jānovēro, vai nerodas SSV pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāizmeklē. Pacientiem ar SSV, kā arī pacientiem, kuriem rodas SSV pazīmes un simptomi, Enjaymo jālieto piesardzīgi.

AAS izpausmju kontrole pēc Enjaymo terapijas pārtraukšanas

Ietekme uz hemolīzi pēc terapijas beigām samazinās. Tādēļ terapijas pārtraukšanas gadījumā pacienti ir jākontrolē, vai nerodas hemolīzes pazīmes un simptomi.

Nātrijs

Šīs zāles satur 3,5 mg nātrija vienā mililitrā jeb 77 mg nātrija vienā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 3,85 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Maz ticams, ka Enjaymo varētu būt iesaistīts citohroma P450 mediētā zāļu mijiedarbībā, jo tas ir rekombinants cilvēka proteīns. Sutimlimaba mijiedarbība ar CYP enzīmu substrātiem nav pētīta. Tomēr sutimlimabs pazemina iekaisumu veicinošu citokīnu, piemēram, IL-6, līmeni pacientu asinīs, un ir zināms, ka IL-6 nomāc noteiktu aknu CYP450 enzīmu (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4) ekspresiju. Tādēļ, sākot vai pārtraucot sutimlimaba lietošanu pacientiem, kuri lieto arī CYP450 3A4, 1A2, 2C9 vai 2C19 substrātus, īpaši savienojumus ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, varfarīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai teofilīnu), jāievēro piesardzība un, ja nepieciešams, jāpielāgo to deva.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par sutimlimaba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi, kas būtu saistīta ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir zināms, ka cilvēka IgG antivielas šķērso placentāro barjeru, tādēļ iespējams, ka sutimlimabs no mātes tiek pārnesti uz augli.

Piesardzības nolūkā ir ieteicams izvairīties no sutimlimaba lietošanas grūtniecības laikā. Sutimlimabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir nepārprotami indicēts.

Barošana ar krūti

Ir zināms, ka dažu pirmo dienu laikā pēc dzemdībām cilvēka IgG izdalās mātes pienā, bet drīz vien pēc tam tā līmenis pazeminās līdz zemām koncentrācijām, tādēļ šajā īsajā laika posmā nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Nav zināms, vai sutimlimabs/tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no sutimlimaba terapijas ir jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti radīto ieguvumu bērnam un terapijas sniegto ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Sutimlimaba ietekme uz dzīvnieku tēviņu un mātīšu fertilitāti nav pētīta. Sutimlimaba atkārtotu devu pētījumos ar garastes makakiem, ja iedarbība aptuveni 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās devas lietošanas, ietekme uz reproduktīvajiem orgāniem netika novērota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enjaymo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot Enjaymo CADENZA un CARDINAL klīniskajos pētījumos bija galvassāpes, hipertensija, urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, slikta dūša, sāpes vēderā, ar infūziju saistītas reakcijas un cianoze (kas ziņota kā akrocianoze).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Enjaymo drošuma novērtējums pacientiem ar AAS galvenokārt pamatojas uz datiem par 66 pacientiem, kuri piedalījās randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (CADENZA) un atklātā vienas grupas pētījumā (CARDINAL).

Pētījumos CADENZA un CARDINAL novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 2. tabulā atbilstoši to orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot šādas grupas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas no nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Pētījumos CADENZA un CARDINAL novērotās blakusparādības

<i>MedDRA</i> orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija Cistīts Augšējo elpceļu infekcijas ^a Nazofaringīts ^b Gastroenterīts Rinīts	Dziļo elpceļu infekcijas ^c Urosepse <i>Escherichia</i> izraisīta urīnceļu infekcija Baktēriju izraisīta urīnceļu infekcija Baktēriju izraisīts cistīts Mutes dobuma herpes <i>Herpes simplex</i> virēmija <i>Herpes zoster</i> <i>Herpes simplex</i>

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis ^f Aukstuma sajūta ^f Ar infūziju saistītas reakcijas ^f
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Aura ^f Reibonis ^{f*}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^d Cianoze (ziņota kā akrocianoze) Reino fenomens	Hipotensija ^{f*} Stresa kardiomiopātija ^f
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā ^e Slikta dūša	Caureja ^f Dispepsija ^f Aftoza čūla ^f
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Diskomforta sajūtu krūškurvī ^{f*}
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze ^{f*}

^a**Augšējo elpceļu infekcijas:** augšējo elpceļu infekcija, bronhīts un vīrusu izraisīta augšējo elpceļu infekcija.

^b**Nazofaringīts:** nazofaringīts, faringīts.

^c**Dziļo elpceļu infekcijas:** *Klebsiella* izraisīta pneimonija, COVID-19 pneimonija, dziļo elpceļu infekcija, vīrusu izraisīta elpceļu infekcija, elpceļu infekcija, pneimonija.

^d**Hipertensija:** hipertensija, paaugstināts asinsspiediens, esenciāla hipertensija, hipertensīvā krīze, “baltā virsvalka” hipertensija.

^e**Sāpes vēderā:** sāpes vēderā, sāpes apakšējā vēdera daļā, sāpes augšējā vēdera daļā, vēdera jutīgums.

^f**Ar infūziju saistītas reakcijas** visos gadījumos radās 24 stundu laikā pēc Enjaymo infūzijas sākuma.

*Tabulā ir iekļauti notikumi, kas liecina par paaugstinātas jutības reakcijām.

Nopietnas infekcijas

Nopietnas infekcijas radās 10 no 66 (15,2 %) pacientiem, kuri piedalījās pētījumos CADENZA un CARDINAL. Nevēlamo blakusparādību tabulā uzskaitītās nopietnās infekcijas ir elpceļu infekcija [*Klebsiella* izraisīta pneimonija (n=1), elpceļu infekcija (n=1), COVID-19 pneimonija (n=1)], urīnceļu infekcija [urosepsis (n=1), urīnceļu infekcija (n=1), baktēriju izraisīta urīnceļu infekcija (n=1)], *herpes zoster* (n=1). Sutimlimaba terapija tika pārtraukta vienam pacientam nopietnas infekcijas – *Klebsiella* izraisītas pneimonijas ar letālu iznākumu – dēļ. Citi ziņojumi par infekcijas ar letālu iznākumu gadījumiem netika saņemti. Informāciju par ieteicamo vakcināciju pret nopietnām infekcijām, kā arī par infekcijas agrīno pazīmju un simptomu kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

Imūngenitāte

Sutimlimaba imūngenitāte AAS pacientiem tika noteikta CARDINAL un CADENZA pētījumos sākotnējā stāvoklī, terapijas laikā un terapijas beigās (26. nedēļā). Diviem no 24 pētījumā CARDINAL iesaistītajiem pacientiem (8,3 %), kuri saņēma vismaz vienu sutimlimaba devu, radās ar terapiju saistītas AZA. Pētījumā CADENZA 6 no 42 pacientiem (14,3 %), kuri ārstēti ar sutimlimabu, radās ar terapiju saistītas AZA. Šīs AZA bija pārejošas, to titrs bija zems, un tās nebija saistītas ar farmakokinētikas profila, klīniskās atbildes reakcijas vai nevēlamo blakusparādību izmaiņām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kuriem ir pārdozēšana, ieteicama tūlītēja infūzijas pārtraukšana un rūpīga kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, komplementa inhibitori; ATĶ kods: L04AJ04

Darbības mehānisms

Sutimlimabs ir IgG 4. apakšklases (IgG4) monoklonāla antivielas (mAv), kas inhibē komplementa klasisko aktivizācijas ceļu (KAC) un specifiski saistās ar komplementa proteīna 1. komponenta s subkomponentu (C1s) - serīna proteāzi, kas šķeļ C4. Sutimlimabs neinhibē komplementa lektīna un alternatīvā aktivizācijas ceļa aktivitāti. Komplementa klasiskā aktivizācijas ceļa inhibīcija C1s līmenī novērš komplementa opsonīnu izgulsnēšanos uz eritrocītu virsmas, izraisot AAS pacientiem hemolīzes inhibīciju, un novērš iekaisumu veicinošo anafilatoksīnu C3a un C5a, kā arī komplementa lejupējā terminālā kompleksa C5b-9 veidošanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pēc pirmās Enjaymo infūzijas novērotā KAC inhibīcijas pakāpe pārsniedza 90 %, un AAS slimniekiem vienas nedēļas laikā pēc Enjaymo pirmās devas C4 līmenis atjaunojās līdz normai (0,2 g/l).

Enjaymo terapijas drošums un efektivitāte pacientiem ar aukstuma aglutinīnu slimību (AAS) tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (CADENZA) 42 pacientiem (n=22 Enjaymo grupā un n=20 placebo grupā), un 3. fāzes, atklātā, vienas grupas pētījumā (CARDINAL) 24 pacientiem 26 nedēļu periodā. Pēc sešus mēnešus ilgā terapijas perioda (A daļas) beigām pacienti abos pētījumos turpināja saņemt Enjaymo ilgtermiņa drošuma un atbildes reakcijas noturības noteikšanas pagarinājuma fāzē (B daļa) papildus 12 mēnešus (CADENZA) un 24 mēnešus (CARDINAL) pēc tam, kad pēdējais pacients bija pabeidzis daļību A daļā. Abos pētījumos bija arī 9 nedēļas ilga novērošana pēc Enjaymo pēdējās devas. Galvenie piemērotības kritēriji daļībai pētījumā bija sākotnējā stāvokļa hemoglobīna (Hb) līmenis ≤ 10 g/dl un aktīva hemolīze ar bilirubīna līmeni virs normas references diapazona. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar aukstuma aglutinīnu sindromu (AAS). Pacientiem CADENZA pētījumā 6 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā nebija veikta transfūzija vai 12 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija viena asins transfūzijas epizode, savukārt pacientiem CARDINAL pētījumā 6 mēnešu laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija vismaz viena dokumentēta asins transfūzija. Pacientiem ar ķermeņa masu no 39 līdz < 75 kg intravenozi aptuveni 60 minūšu laikā ievadīja Enjaymo 6500 mg devu, bet pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 75 kg – Enjaymo 7500 mg devu 0. dienā un 7. dienā un turpmāk – ik pēc 14 dienām. Pētījuma populācijas sākotnējā stāvokļa raksturojums ir apkopots 3. tabulā.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu sākotnējā stāvokļa raksturojums

Raksturlielums	Statistiskais rādītājs	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N=20	Enjaymo N=22	Enjaymo N=24
Vecums	Vidējā vērtība Min., maks.	68,2 51; 83	65,3 46; 88	71,3 55; 85
Dzimums Vīrieši Sievietes	n (%)	4 (20,0) 16 (80,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	9 (37,5) 15 (62,5)
Ķermeņa masa	Vidējā vērtība, kg Min., maks.	64,9 48; 95	66,8 39; 100	67,8 40; 112
Hemoglobīns	Vidējā vērtība, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubīns (kopējais)*	µmol/l	35,77 (1,75 × NAR)	41,17 (2 × NAR)	53,26 (2,6 × NAR [†])
Transfūzija anamnēzē Iepriekšējo 6 mēnešu laikā Iepriekšējo 12 mēnešu laikā	Transfūziju vidējais skaits (diapazons)	0 0	0 0,14 (0; 1)	3,2 (1; 19) 4,8 (1; 23)
FACIT [†] -Noguruma skala	Vidējā vērtība	32,99	31,67	32,5

* N=21 CARDINAL pētījumā; N=18 placebo grupā un N=20 Enjaymo grupā CADENZA pētījumā bilirubīna datiem, izņemot pacientus ar pozitīviem Žilbēra sindroma testa rezultātiem vai bez pieejamiem testa rezultātiem.

[†]NAR = normas augšējā robeža; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (Hroniskas saslimšanas terapijas funkcionālais novērtējums) (FACIT-nogurums tiek vērtēts skalā no 0 (visizteiktākais nogurums) līdz 52 (noguruma nav)).

Pētījums CADENZA

Četrdesmit divi pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Enjaymo (n=22) vai placebo (n=20) līdz 25. nedēļai.

Efektivitāte pamatojās uz to pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza primāro mērķa kritēriju – Hb līmeņa paaugstināšanās par $\geq 1,5$ g/dl no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas novērtēšanas laika punktam (vidējā vērtība 23., 25. un 26. nedēļā), nebija asins transfūziju laikā no 5. līdz 26. nedēļai un nebija AAS ārstēšanas, izņemot to, kas atļauta protokolā, laikā no 5. līdz 26. nedēļai. Pacients saņēma asins transfūziju, ja sasniedza šādas hemoglobīna līmeņa robežvērtības: Hb < 7 g/dl vai ir simptomi un Hb < 9 g/dl. Aizliegtā terapija bija rituksimaba monoterapija vai kombinācija ar citotoksiskiem līdzekļiem.

Efektivitāte papildu tika vērtēta ar diviem galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – pamatojoties uz Enjaymo ietekmi uz Hb līmeņa vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli un FACIT-noguruma skalas punktu skaitu, lai novērtētu dzīves kvalitātes izmaiņas. Papildu sekundārie mērķa kritēriji bija hemolīzes laboratoriskie rādītāji, tai skaitā kopējā bilirubīna līmeņa vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Apkopotie atbalstošie efektivitātes dati bija asins transfūziju biežums pēc piecām terapijas nedēļām.

Efektivitātes rezultāti ir aprakstīti turpmāk 4. un 5. tabulā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar AAS pētījumā CADENZA - A daļa

Raksturlielums	Statistiskais rādītājs	Placebo N=20	Enjaymo N=22	Terapijas ietekme
Pacients ar atbildes reakciju ^a	% (95 % TI) Izredžu attiecība (95 % TI) p vērtība	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) <0,001
Hemoglobīns	Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (MK [†] vidējā vērtība), g/dl	0,09	2,66	2,56
	MK vidējās vērtības 95 % TI p vērtība	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38) <0,001
Transfūziju vidējais skaits (no 5. līdz 26. nedēļai)	n (SN)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NA
FACIT [†] -Noguruma skala	Vidējā vērtība	33,66	43,15	
	Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (MK [†] vidējā vērtība)	1,91	10,83	8,93
	MK vidējās vērtības 95 % TI p vērtība	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85) <0,001
Kopējais bilirubīns [*]	Vidējā vērtība, μmol/l	33,95	12,12	
	Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa	-1,83	-22,13	NA
	Pacientu skaits (%), kuriem līmenis normalizējās	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

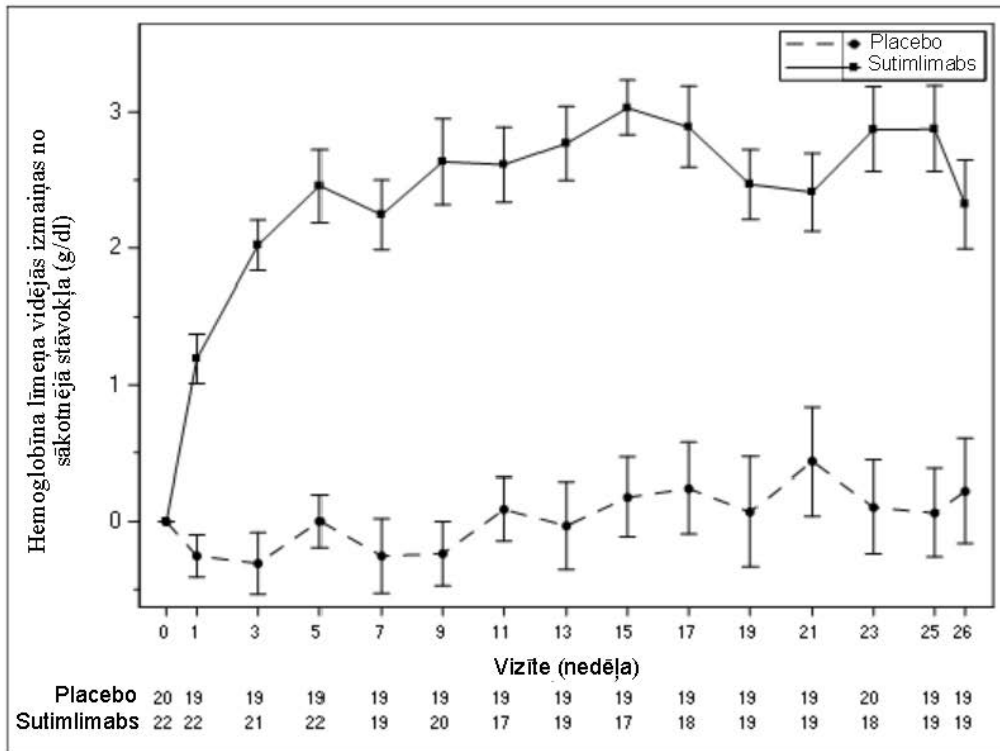
^aPacients ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram Hb līmenis paaugstinājās par $\geq 1,5$ g/dl no sākotnējā stāvokļa līdz ārstēšanas novērtēšanas laika punktam (vidējā vērtība 23., 25. un 26. nedēļā), nebija asins transfūziju laikā no 5. līdz 26. nedēļai un nebija AAS ārstēšanas, izņemot to, kas atļauta protokolā, laikā no 5. līdz 26. nedēļai.

^{*}N=18 placebo grupā un N=20 Enjaymo grupā bilirubīna datiem, izņemot pacientus ar pozitīviem Žilbēra sindroma testa rezultātiem vai bez pieejamiem testa rezultātiem.

[†]MK = mazākie kvadrāti; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (Hroniskas saslimšanas terapijas funkcionālais novērtējums); NA = nav aprēķināts.

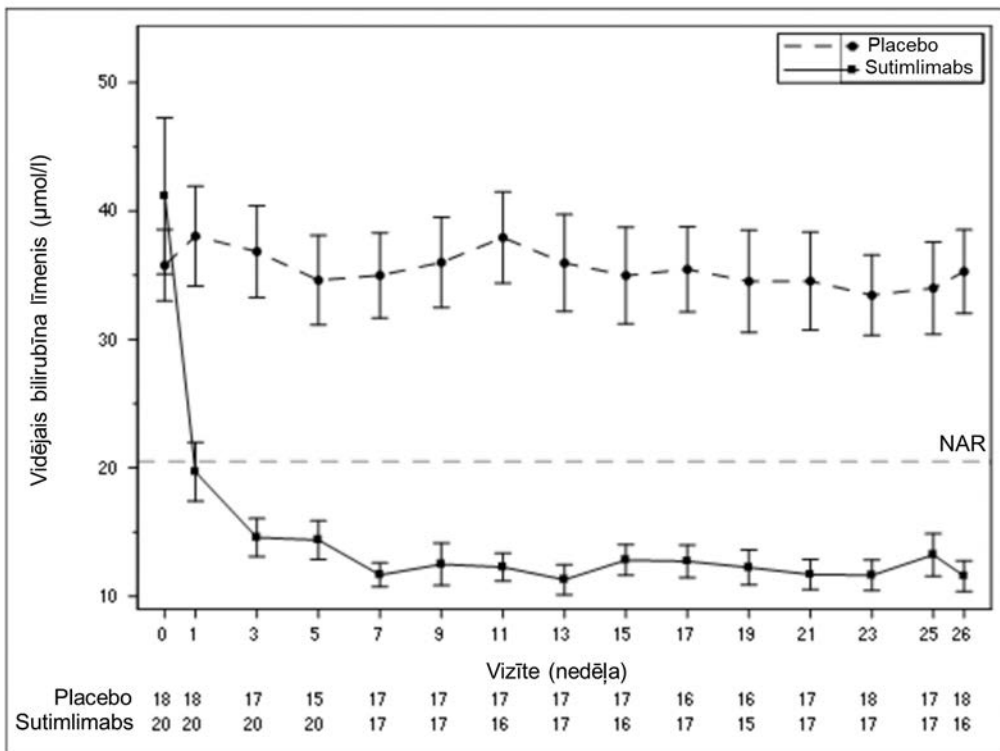
Hemoglobīna (Hb) līmeņa vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ir norādītas turpmāk 1. attēlā.

1. attēls. Pētījuma CADENZA A daļa - hemoglobīna līmeņa (g/dl) vidējo (+/- SK) izmaiņu no sākotnējā stāvokļa diagramma pa pētījuma vizītēm



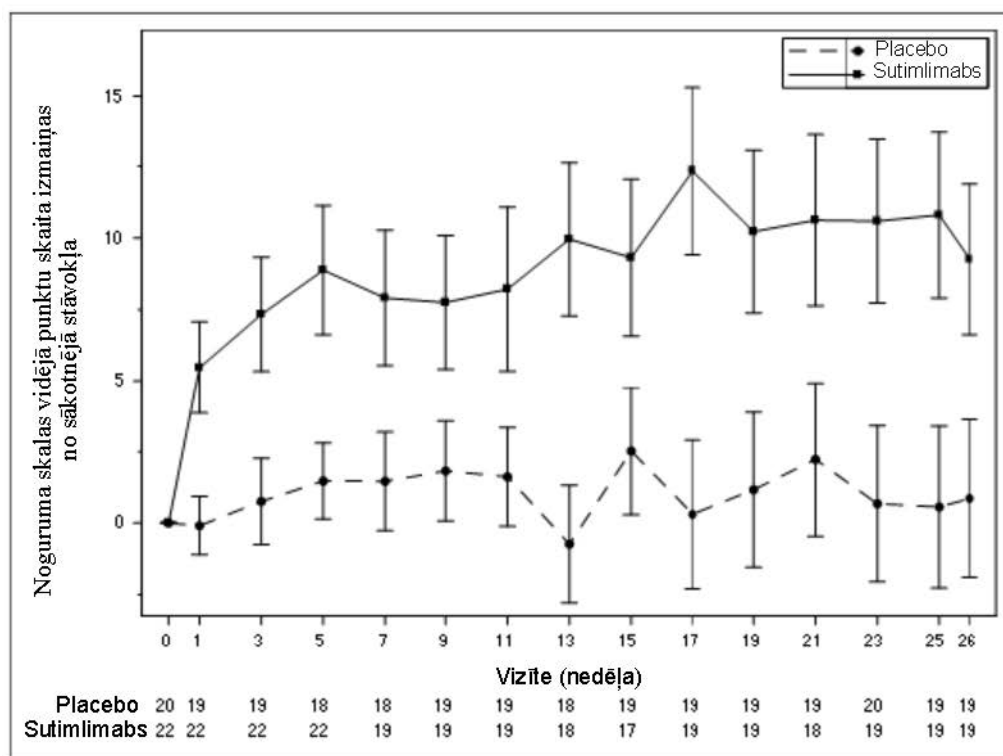
Vidējais bilirubīna līmenis pētījuma vizītēs ir norādīts turpmāk 2. attēlā.

2. attēls. Pētījuma CADENZA A daļa - bilirubīna vidējā līmeņa ($\mu\text{mol/l}$) (+/- SK) diagramma pa pētījuma vizītēm (izņemot pētāmās personas ar pozitīviem vai nezināmiem Žilbēra sindroma testa rezultātiem)



FACIT-Noguruma skalas vidējā punktu skaita palielināšanās pētījuma A daļā ir norādīta turpmāk 3. attēlā.

3. attēls. Pētījuma CADENZA A daļa –FACIT-Noguruma skalas punktu skaita vidējo izmaiņu (SK) diagramma pa pētījuma vizītēm; novērotie pacienti, pilnas analīzes kopa



Pētījuma B daļā vidējais hemoglobīna līmenis saglabājās >11 g/dl un novēroja ilgstošu vidējā bilirubīna līmeņa normalizēšanos, kas liecina par stabilu hemolīzes samazināšanos. Saglabājās pētījuma A daļā novērotā FACIT-Noguruma skalas punktu skaita uzlabošanās.

Pēc pētījumā lietotās pēdējās Enjaymo devas tika novērota atkārtota hemolīzes pazīmju un simptomu rašanās. Deviņas nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas pētījuma B daļā vidējais hemoglobīna līmenis bija pazeminājies par 2,41 g/dl (standartnovirze [SN] 2,21), savukārt vidējais bilirubīna līmenis salīdzinājumā ar terapijas laikā noteikto pēdējo vērtību bija paaugstinājies par 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SN:18,14). FACIT-Noguruma skalas vidējais punktu skaits gandrīz sasniedza sākotnējā stāvokļa novērtējumu un bija 31,29; vidējās (SN) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa bija -1,40 (11,48).

Pētījums CARDINAL

Divdesmit četri pacienti saņēma Enjaymo līdz 25. nedēļai.

Efektivitāte pamatojās uz to pacientu īpatsvaru, kuri sasniedza primāro mērķa kritēriju – Hb līmeņa paaugstināšanās par ≥ 2 g/dl no sākotnējā stāvokļa vai Hb līmenis ≥ 12 g/dl ārstēšanas novērtēšanas laika punktā (vidējā vērtība 23., 25. un 26. nedēļā), nebija asins transfūziju laikā no 5. līdz 26. nedēļai un nebija AAS ārstēšanas, izņemot to, kas atļauta protokolā, laikā no 5. līdz 26. nedēļai. Pacients saņēma asins transfūziju, ja sasniedza šādas hemoglobīna līmeņa robežvērtības: Hb < 7 g/dl vai ir simptomi un Hb < 9 g/dl. Aizliegtā terapija bija rituksimaba monoterapija vai kombinācija ar citotoksiskiem līdzekļiem.

Efektivitāte papildu tika vērtēta ar šādiem diviem sekundārajiem mērķa kritērijiem – pamatojoties uz Enjaymo ietekmi uz Hb līmeni un hemolīzes laboratoriskajiem rādītājiem, tai skaitā kopējā bilirubīna līmeņa vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Dzīves kvalitātes izmaiņas tika novērtētas kā sekundārais mērķa kritērijs - *FACIT*-Noguruma skalas punktu skaita vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa. Apkopotie atbalstošie efektivitātes dati bija asins transfūziju biežums pēc piecām terapijas nedēļām.

5. tabulā apkopoti efektivitātes rezultāti AAS pacientiem pētījumā **CARDINAL**.

5. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar AAS pētījumā **CARDINAL – A daļa**

Raksturlielums	Statistiskais rādītājs	ENJAYMO N=24
Pacients ar atbildes reakciju^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobīns	Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (MK [†] vidējā vērtība), g/dl MK vidējās vērtības 95 % TI	2,60 (0,74; 4,46)
Transfūziju vidējais skaits (no 5. līdz 26. nedēļai)	n	0,9
Kopējais bilirubīns*	Vidējā vērtība, μmol/l Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (MK [†] vidējā vērtība) Pacientu skaits (%), kuriem līmenis normalizējās	15,48 (0,76 × NAR [†]) -38,18 13 (54,2)
<i>FACIT</i>[†]-Noguruma skala	Vidējā vērtība Vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (MK [†] vidējā vērtība) MK vidējās vērtības 95 % TI	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aPacients ar atbildes reakciju bija definēts kā pacients, kuram Hb līmenis paaugstinājās par ≥ 2 g/dl no sākotnējā stāvokļa vai Hb līmenis bija ≥ 12 g/dl ārstēšanas novērtēšanas laika punktā (vidējā vērtība 23., 25. un 26. nedēļā), nebija asins transfūziju laikā no 5. līdz 26. nedēļai un nebija AAS ārstēšanas, izņemot to, kas atļauta protokolā, laikā no 5. līdz 26. nedēļai.

* N=21 bilirubīna datiem, izslēdzot pacientus ar Žilbēra sindromu.

[†]MK = mazākie kvadrāti; NAR = normas augšējā robeža; *FACIT* = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (Hroniskas saslimšanas terapijas funkcionālais novērtējums).

Pētījuma B daļā vidējais hemoglobīna līmenis saglabājās >11 g/dl un novēroja ilgstošu vidējā bilirubīna līmeņa normalizēšanos, kas liecina par stabilu hemolīzes samazināšanos.

Pēc pētījumā lietotās pēdējās Enjaymo devas tika novērota atkārtota hemolīzes pazīmju un simptomu rašanās. Deviņas nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas pētījuma B daļā vidējais hemoglobīna līmenis bija pazeminājās par 2,28 g/dl (standartnovirze [SN] 1,80), savukārt vidējais bilirubīna līmenis salīdzinājumā ar terapijas laikā noteikto pēdējo vērtību bija paaugstinājies par 24,27 μmol/L (SN:13,51). *FACIT*-Noguruma skalas punktu skaits atjaunojās līdz sākotnējam stāvoklim, un vidējās (SN) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējā stāvokļa pirmsterapijas vērtībām bija 1,05 (8,15).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Enjaymo visās pediātriskās populācijas apakšgrupās primāras aukstuma aglutinīnu slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Gados vecāki cilvēki

Vairums Enjaymo klīniskajos pētījumos iekļauto pacientu (43/66, 65 %) ar AAS bija 65 gadus veci un vecāki. Ziņotajā klīniskajā pieredzē neatklāja jebkādas atbildes reakcijas atšķirības cilvēkiem, kuri vecāki par 65 gadiem, un gados jaunākiem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sutimlimaba farmakokinētika (FK) tika raksturota 24 pacientiem (CARDINAL pētījums) un 42 pacientiem (CADENZA pētījums), kas ietvēra ar devu 6500 mg ārstētu 51 pacientu un ar devu 7500 mg ārstētus 15 pacientus atbilstoši ieteikumiem par devām. Kopējā iedarbība līdzsvara koncentrācijā pēc zāļu lietošanas atbilstoši piedāvātajai dozēšanas shēmai ir norādīta 6. tabulā.

6. tabula. Līdzsvara koncentrācijas iedarbības vidējie (SN) rādītāji

CARDINAL un CADENZA	Deva (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg·h/ml)*
Vidējā vērtība (SN)	6500 (n=51) 7500 (n=15)	1397 (721) 1107 (661)	697 449 (256 234) 576 017 (253 776)

* Saīsinājumi: AUC_{ss} = zemlīknes laukums starp divām secīgām devām pēc līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas; C_{min} = zemākā koncentrācija līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, kas definēta kā koncentrācija 1 stundu pirms nākamās devas ievadīšanas.

Līdzsvara koncentrācijas stāvoklis tika sasniegts līdz 7. nedēļai pēc sutimlimaba terapijas uzsākšanas, un akumulācijas attiecība nepārsniedza 2.

Izkliede

Līdzsvara koncentrācijas stāvoklī izklijes tilpums centrālajā un perifēriskajā nodalījumā pacientiem ar AAS bija aptuveni 5,8 l.

Biotransformācija

Sutimlimabs ir proteīns. Saskaņā ar vispārējām zināšanām antivielas tiek metabolizētas, tās sašķeļot mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs.

Eliminācija

Sutimlimaba eliminācijas pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas plazmā. Pamatojoties uz kopējo (lineāro un nelineāro) klīrensu, sutimlimaba terminālais eliminācijas pusperiods līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir 16 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienas devas sutimlimaba klīrensam bija raksturīga strauja sākotnējā samazināšanās, lietojot devas, kas nepārsniedza 30 mg/kg (~ 2 g), bet sutimlimaba devu diapazonā no 60 līdz 100 mg/kg klīrenss nebija atkarīgs no devas.

Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas sutimlimaba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma, vecuma, aknu vai nieru darbības traucējumiem nenovēroja. Iedarbības līmeņi (C_{max}, C_{min} un AUC) līdzsvara koncentrācijas stāvoklī tika noteikti, pamatojoties uz 6500 mg (< 75 kg) un 7500 mg (≥ 75 kg) lietošanu 0. un 7. dienā, bet turpmāk – ik pēc 14 dienām. Populācijas farmakokinētikas analīze 101 vīrietim un 95 sievietēm liecināja par līdzīgiem iedarbības rādītājiem abiem dzimumiem.

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja par līdzīgiem iedarbības rādītājiem dažādu rasu pārstāvjiem (94 baltās rases, 10 melnās rases, 42 Āzijas rases pārstāvji).

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka ķermeņa masa un etniskā piederība (japāņi salīdzinājumā ar citām etniskām grupām) ietekmēja sutimlimaba farmakokinētiku. Dalībniekiem ar lielāku ķermeņa masu tika novērota mazāka iedarbība. Pamatojoties uz salīdzinājumu starp pētījumiem, sutimlimaba AUC₀₋₁₆₈ pēc 30 – 100 mg/kg ievadīšanas japāņiem bija par 38 % lielāks nekā citu etnisko grupu pārstāvjiem.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Sutimlimaba koncentrācija, kas pārsniedza 100 µg/ml, izraisīja maksimālu KAC inhibīciju. Piedāvātā dozēšanas shēma izraisīja pietiekamu sutimlimaba iedarbību līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lai nodrošinātu klīniski nozīmīgu ietekmi uz Hb, bilirubīna un kopējo C4 līmeni.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paplašināts prenatalās un postnatalās attīstības pētījums ar garastes makakiem neatklāja nevēlamu ietekmi uz attīstību, ievadot sutimlimabu intravenozi laikā no organoģenēzes līdz dzemdībām; iedarbība bija aptuveni 2-3 reizes lielāka par AUC cilvēkiem pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas. Sutimlimaba atkārtotu devu pētījumos, ja iedarbība līdz pat aptuveni 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās devas lietošanas, ietekmi uz reproduktīvajiem orgāniem garastes makakiem nenovēroja.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu sutimlimaba kancerogēno iedarbību, nav veikti.

Pamatojoties uz preklīniskajiem pētījumiem ar garastes makakiem, preklīniskie dati neuzrādīja īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 80 (E 433)
Nātrija hlorīds
Nātrija hidrogēnfosfāts (E 339)
Nātrija dihidrogēnfosfāts (E 339)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Zāļu uzglabāšana pēc iepakojuma atvēršanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 16 stundas temperatūrā no 18 °C līdz 25 °C un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jālieto nekavējoties.

Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un uzglabāšanas ilgums parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 8 stundas istabas temperatūrā, izņemot gadījumus, kad flakons ir atvērts un tā saturs infūziju maisā ir iepildīts kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc flakona pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

22 ml šķīduma (1. hidrolītiskās klases stikla) flakonā ar (butilgumijas) aizbāzni, (alumīnija) valcējumu un noplēšamu vāciņu.

Katrā iepakojumā ir 1 vai 6 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Enjaymo tiek izplatīts kā šķīdums vienas devas flakonā, un lietošanai to drīkst sagatavot tikai veselības aprūpes speciālists, izmantojot aseptiskas metodes.

Sagatavošana

1. Izņemiet Enjaymo no ledusskapja. Lai pēc iespējas samazinātu putu veidošanos, flakonu nedrīkst sakratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai flakonā nav daļiņu un vai šķīdums nav mainījis krāsu. Šķīdums ir opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas ir mainījis krāsu vai tajā ir neiederīgas daļiņas.
3. Atvelciet, pamatojoties uz ieteicamo devu (skatīt 1. tabulu), aprēķināto tilpumu no atbilstoša skaita flakonu un ievadiet to tukšā infūziju maisā. Flakonā atlikušās neizlietotās zāles ir jāizmet.
4. Lietošanai sagatavotais šķīdums ir jāievada nekavējoties. Informāciju par uzglabāšanas nosacījumiem skatīt 6.3. apakšpunktā.

Ievadīšana

1. Pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam pielāgoties istabas temperatūrai (18 °C–25 °C). Informāciju par infūzijas ātrumu skatīt 1. tabulā, skatīt 4.2. apakšpunktu. Atkarībā no pacienta ķermeņa masas infūzija jāievada 1–2 stundu laikā. Infūzija jāievada tikai izmantojot 0,22 mikronu filtru ar poliētersulfona (PES) membrānu. Infūziju šķīduma sildītājus drīkst izmantot, taču temperatūra nedrīkst pārsniegt 40 °C.
2. Infūzijas katetrs un sistēma ir jāuzpilda ar dozēšanas šķīdumu tieši pirms infūzijas un pēc infūzijas beigām nekavējoties jāizskalo ar pietiekamu tilpumu (aptuveni 20 ml) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
3. Enjaymo infūziju šķīduma nesaderība ar infūziju maisiem, kas sastāv no ar di-(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) plastificēta polivinilhlorīda (PVC), etilvinilacetāta (EVA) vai poliolefīna (PE); ievadīšanas sistēmām, kas sastāv no ar DEHP plastificēta PVC, DEHP nesaturoša polipropilēna (PP) vai polietilēna (PE), kā arī flakona adapteriem, kas sastāv no polikarbonāta (PC) vai akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS), nav novērota.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 15. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brünigstr. 50
Frankfurt am Main, 65926
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (*PSUR*)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (*RPP*)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jānodrošina, lai visās dalībvalstīs, kurās tiek izplatīts Enjaymo, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kas varētu ordinēt Enjaymo, tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- norādījumi ārstam;

- norādījumi pacientam.

Šie materiāli saturēs galvenās ar drošumu saistītās ziņas par svarīgu identificēto risku - nopietnām infekcijām, un svarīgu iespējamo risku - meningokoku infekciju.

Norādījumi ārstam:

- izglītos ārstus, ka pirms Enjaymo terapijas sākuma pacienti ir jāvakcinē (saskaņā ar jaunākajām vietējām vadlīnijām par vakcīnu lietošanu pacientiem ar pastāvīgu komplementa deficītu);
- ieteiks terapijas laikā kontrolēt pacientus, vai nerodas infekcijas agrīnas pazīmes un simptomi;
- ieteiks individualizēt pacientu konsultēšanu.

Norādījumi pacientam:

- veicinās izpratni par augstāku infekcijas risku un nepieciešamību vakcinēties.
- veicinās izpratni par infekciju agrīnām pazīmēm un simptomiem, kā arī nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību to rašanās gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enjaymo 50 mg/ml šķīdums infūzijām
sutimlimab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons satur 1100 mg sutimlimaba 22 mililitros šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80, nātrija hlorīds, nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

50 mg/ml

1 flakons

6 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lai iegūtu vairāk informācijas, skenējiet QR kodu vai apmeklējiet www.enjaymo.info.sanofi

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst sakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

TIEŠAIS IEPAKOJUMS: FLAKONS/STIKLS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enjaymo 50 mg/ml infūzijām
sutimlimab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 1100 mg sutimlimaba 22 mililitros šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts (E 339), nātrijs dihidrogēnfosfāts (E 339), ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
50 mg/ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

i.v.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nedrīkst sakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Enjaymo 50 mg/ml šķīdums infūzijām *sutimlimab*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Enjaymo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Enjaymo ievadīšanas
3. Kā Enjaymo tiks ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enjaymo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Enjaymo un kādam nolūkam to lieto

Enjaymo satur aktīvo vielu sutimlimabu un pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām.

Retu asins sistēmas traucējumu – aukstuma aglutinīnu slimības (ASS) - gadījumā noteiktas imūnās aizsargsistēmas antivielas saistās ar sarkanajām asins šūnām. Tas izraisa sarkano asins šūnu noārdīšanos (hemolītiska anēmija), aktivizējot klasisko komplementa ceļu (imūnās aizsargsistēmas daļa). Enjaymo bloķē šīs imūnās aizsargsistēmas daļas aktivizēšanos.

Enjaymo lieto hemolītiskās anēmijas ārstēšanai pieaugušajiem ar AAS. Tas samazina anēmiju un mazina nogurumu.

2. Kas Jums jāzina, pirms Enjaymo ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Enjaymo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sutimlimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enjaymo ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Infekcijas

Informējiet ārstu, ja Jums ir jebkāda infekcija, tai skaitā pastāvīga infekcija, piemēram, HIV infekcija, B vai C hepatīts, vai ir samazināta Jūsu organisma spēja pretoties infekcijai.

Vakcinācija

Konsultējieties ar ārstu, lai pārliecinātos, ka esat atbilstoši vakcinēts un esat saņēmis arī vakcīnas pret meningokokiem un streptokokiem.

Vakcinācija Jums ir ieteicama vismaz 2 nedēļas pirms Enjaymo lietošanas sākuma. Jums ir jāapzinās, ka vakcinācija ne vienmēr novērš šāda veida infekcijas. Ja rodas jebkādas infekcijas pazīmes, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības".

Alerģiskas reakcijas

Ja šo zāļu ievadīšanas laikā vai pēc tās beigām Jums rodas jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Informāciju par simptomiem skatīt 4. punktā "Iespējamās blakusparādības".

Ar infūziju saistītas reakcijas

Infūzijas laikā vai uzreiz pēc tās beigām Jums var rasties ar infūziju saistītas reakcijas. Ja Jums rodas ar Enjaymo infūziju saistīti simptomi, nekavējoties informējiet par to savu veselības aprūpes speciālistu. Simptomus skatīt 4. punktā "Iespējamās blakusparādības".

Sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV)

Informējiet ārstu, ja Jums ir autoimūna slimība, piemēram, sistēmiska sarkanā vilkēde (SSV). Ja Jums rodas jebkāds no SSV simptomiem, piemēram, locītavu sāpes vai pietūkums, izsitumi uz vaigiem un deguna vai neizskaidrojams drudzis, meklējiet medicīnisku palīdzību.

Bērni un pusaudži

Enjaymo nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šīs vecuma grupas cilvēkiem AAS parasti nerodas.

Citas zāles un Enjaymo

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas, konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai Enjaymo ietekmēs uz Jūsu nedzimušo bērnu. Ja esat grūtniece, Enjaymo Jums drīkst ievadīt tikai tad, ja ārsts to ir nepārprotami ieteicis.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Enjaymo izdalās mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo kopā ar ārstu Jums ir jāpieņem lēmums par bērna barošanu ar krūti vai Enjaymo ievadīšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Enjaymo satur nātriju

Šīs zāles satur 3,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) vienā mililitrā jeb 77 mg nātrija vienā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 3,85 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Enjaymo tiks ievadīts

Enjaymo Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. Tas tiks ievadīts ar infūziju (pilienu sistēmu) vēnā (intravenozi). Jums ievadītā deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Parasti infūzija ilgst 1-2 stundas. Pēc katras infūzijas Jūs novēros, vai nerodas alerģiskas reakcijas; pēc pirmās infūzijas novērošanas ilgums būs vismaz 2 stundas. Pēc nākamajām infūzijām Jūs novēros vismaz 1 stundu.

Parasti Jūs saņemsiet:

- Enjaymo sākotnējo devu,
- vienu Enjaymo devu pēc vienas nedēļas,
- turpmāk Jūs saņemsiet Enjaymo ik pēc 2 nedēļām.

Infūzija mājas apstākļos

- Jūs saņemsiet Enjaymo veselības aprūpes iestādē vismaz trīs mēnešus.
- Pēc tam ārsts var apsvērt iespēju, ka Jūs varat saņemt Enjaymo infūziju mājās.
- Infūziju mājas apstākļos ievadīs veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums ir ievadīts vairāk Enjaymo, nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists. Ja Jums šķiet, ka Jums nejauši ievadīts pārāk daudz Enjaymo, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Enjaymo

Ja esat izlaidis vizīti, lai saņemtu Enjaymo, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai pārplānotu infūzijas ievadīšanu.

Ja pārtraucat lietot Enjaymo

Pēc terapijas beigām Enjaymo iedarbība samazināsies. Ja Jūs vairs nesaņemat Enjaymo, ārstam ir jāpārbauda, vai Jums atkal nerodas AAS pazīmes un simptomi. Šos simptomus izraisa sarkano asins šūnu noārdīšanās, un iespējamie simptomi ir nogurums, elpas trūkums, paātrināta sirdsdarbība un tumšs urīns.

Ja Jums ir vēl jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja šo zāļu ievadīšanas laikā vai drīz pēc tās beigām ievērojat jebkādas alerģiskas reakcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to veselības aprūpes speciālistu. Šādas pazīmes var būt:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkšana;
- smaga ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai paceltiem mezgliem;
- ģīboņa sajūta.

Ja kāds no šiem simptomiem rodas infūzijas laikā, infūzija ir nekavējoties jāpārtrauc.

Ja šo zāļu ievadīšanas laikā ievērojat jebkādas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to veselības aprūpes speciālistu, kas ievada Jums Enjaymo. Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Šādas pazīmes var būt:

- slikta dūša;
- pietvīkums;
- galvassāpes;
- elpas trūkums;

- strauja sirdsdarbība.

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi infekcijas simptomi vai pazīmes kā:

- drudzis ar izsitumiem vai bez tiem, drebuļi, gripai līdzīgi simptomi, klepus/apgrūtināta elpošana, galvassāpes kopā ar sliktu dūšu, vemšana, stīva spranda, stīva mugura, apjukums, pastiprināta acu jutība pret gaismu, sāpes urinēšanas laikā vai biežāka urinēšana;
- infekcijas: urīnceļu, augšējo elpceļu, kuņģa un zarnu infekcijas, saaukstēšanās un iesnas ir ļoti bieži sastopamas (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- infekcijas: dziļo elpceļu, urīnceļu un herpes vīrusu infekcijas ir bieži sastopamas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no turpmāk norādītajām citām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- augsts asinsspiediens;
- vāja asinsrite ar plaukstu un pēdu ādas krāsas izmaiņām kā reakcija uz aukstumu vai stresu (Reino fenomens, akrocianoze);
- sāpes vēderā;
- slikta dūša.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ar infūziju saistītas reakcijas;
- drudzis;
- aukstuma sajūta;
- reibonis;
- aura;
- zems asinsspiediens;
- caureja;
- nepatīkama sajūta vēderā;
- čūla mutē (aftoza čūla);
- nepatīkama sajūta krūškurvī;
- nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enjaymo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes aiz EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Enjaymo nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Par neizlietoto zāļu pareizu izmešanu ir atbildīgs veselības aprūpes speciālists. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enjaymo satur

- Aktīvā viela ir sutimlimabs. Katrs flakons satur 1100 mg sutimlimaba 22 mililitros šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80 (E 433), nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts (E 339), nātrijs dihidrogēnfosfāts (E 339) un ūdens injekcijām.

Šīs zāles satur nātriju (skatīt “Enjaymo satur nātriju” 2. punktā).

Enjaymo ārējais izskats un iepakojums

Enjaymo ir opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums infūzijām, kurā praktiski nav daļiņu.

Katrā iepakojumā ir 1 vai 6 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē un tīmekļa vietnē: www.enjaymo.info.sanofi, vai ar viedtālruni skenējot zemāk esošo QR kodu (norādīts arī uz ārējās kastītes).

<QR koda vietturis>

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Sagatavošana

Enjaymo tiek izplatīts kā šķīdums vienas devas flakonā, un lietošanai to drīkst sagatavot tikai veselības aprūpes speciālists, izmantojot aseptiskas metodes.

1. Izņemiet Enjaymo no ledusskapja. Lai pēc iespējas samazinātu putu veidošanos, flakonu nedrīkst sakratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai flakonā nav daļiņu un vai šķīdums nav mainījis krāsu. Šķīdums ir opalescējošs, bezkrāsains līdz nedaudz dzeltens šķīdums. Šķīdumu nedrīkst ievadīt, ja tas mainījis krāsu vai tajā ir neiederīgas daļiņas.
3. Atvelciet, pamatojoties uz ieteicamo devu (skatīt informāciju par infūziju 1. tabulā), aprēķināto tilpumu no atbilstoša skaita flakonu un ievadiet to tukšā infūziju maisā. Flakonā atlikušās neizlietotās zāles ir jāizmet.
4. Lietošanai sagatavotais šķīdums ir jāievada nekavējoties.

Ievadīšana

1. Pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam pielāgoties istabas temperatūrai (18 °C-25 °C). Informāciju par infūzijas ātrumu skatīt 1. tabulā. Atkarībā no pacienta ķermeņa masas infūzija ir jāievada 1-2 stundu laikā. Infūzija ir jāievada tikai izmantojot 0,22 mikronu filtru ar poliētersulfona (PES) membrānu. Infūziju šķīduma sildītājus drīkst izmantot, taču temperatūra nedrīkst pārsniegt 40 °C.
2. Infūzijas katetrs un sistēma ir jāuzpilda ar dozēšanas šķīdumu tieši pirms infūzijas un pēc infūzijas beigām nekavējoties jāizskalo ar pietiekamu tilpumu (aptuveni 20 ml) nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
3. Enjaymo infūziju šķīduma nesaderība ar infūziju maisiem, kas sastāv no ar di-(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) plastificēta polivinilhlorīda (PVH), etilvinilacetāta (EVA) vai poliolefīna (PO); ievadīšanas sistēmām, kas sastāv no ar DEHP plastificēta PVH, DEHP nesaturoša polipropilēna (PP) vai polietilēna (PE), kā arī flakona adapteriem, kas sastāv no polikarbonāta (PK) vai akrilnitrila-butadiēna-stirola (ABS), nav novērota.

1. tabula. Informācija par infūziju

Ķermeņa masas diapazons	Deva (mg)	Nepieciešamais flakonu skaits	Tilpums (ml)	Maksimālais infūzijas ātrums
No ≥ 39 kg līdz < 75 kg	6500	6	130	130 ml/stundā
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/stundā

Uzglabāšanas apstākļi

Neatvērts flakons

- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas

- Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 16 stundas temperatūrā no 18 °C līdz 25 °C un 72 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa lietošanai sagatavotas zāles ir jālieto nekavējoties.
- Ja zāles netiek lietotas tūlīt, uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 8 stundas istabas

temperatūrā, izņemot gadījumus, kad flakons ir atvērts un tā saturs infūziju maisā ir iepildīts kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Infūzija mājas apstākļos

Infūziju mājas apstākļos drīkst veikt tikai veselības aprūpes speciālists.

Lēmums par infūziju mājas apstākļos ir jāapsver, pamatojoties uz pacienta individuālajām klīniskajām īpašībām un vajadzībām. Pāreja no infūzijas veselības aprūpes iestādē uz ievadīšanu mājas apstākļos ietver atbilstošas infrastruktūras un resursu nodrošināšanu un atbilstību ārstējošā ārsta norādījumiem. Enjaymo infūziju mājas apstākļos var apsvērt pacientiem, kuriem bija laba infūzijas panesamība veselības aprūpes iestādē un kuriem nebija ar infūziju saistītas reakcijas.

Novērtējot pacienta piemērotību infūzijai mājas apstākļos, ir jāņem vērā pacienta blakusslimības un spēja ievērot prasības, kādas noteiktas infūzijai mājas apstākļos. Turklāt jāņem vērā arī šādi kritēriji:

- pacientam pašlaik nedrīkst būt blakusslimības, kas pēc ārsta ieskatiem salīdzinājumā ar infūziju veselības aprūpes iestādē var paaugstināt pacienta risku, ja infūzija tiek ievadīta mājas apstākļos; pirms infūziju uzsākšanas mājas apstākļos ir jāveic vispusīgi izmeklējumi, lai pārliecinātos, ka pacienta stāvoklis ir klīniski stabils;
- pacientam vismaz trīs mēnešus veiksmīgi ir jāsaņem Enjaymo infūzija veselības aprūpes iestādē (stacionārā vai ambulatoriski) ārsta vai AAS pacientu aprūpē pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā;
- pacientam ir jāvēlas un jāspēj ievērot ar infūziju mājas apstākļos saistītās procedūras un ārstējošā ārsta vai veselības aprūpes personāla ieteikumi;
- veselības aprūpes speciālistam, kurš ievada infūziju mājas apstākļos, ir jābūt pieejamam visā infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc infūzijas beigām.

Ja pacientam, ievadot infūziju mājas apstākļos, rodas nevēlamas blakusparādības, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša medikamentozā ārstēšana un jāinformē ārstējošais ārsts. Šādos gadījumos ārstējošajam ārstam ir jāpieņem lēmums par to, vai turpmākās infūzijas ir nepieciešamas un vai turpmākās infūzijas pacientam jāievada stacionārā vai ambulatori ārsta uzraudzībā.