

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enjaymo 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg sutimlimab*.
Ett hetteglass inneholder 1100 mg sutimlimab i 22 ml.

* Sutimlimab er et immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 3,5 mg natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (infusjonsvæske)

Opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning tilnærmet fri for synlige partikler, med pH på ca. 6,1 og osmolalitet på 268-312 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Enjaymo er indisert til behandling av hemolytisk anemi hos voksne pasienter med kuldeagglutinin sykdom (CAD, cold agglutinin disease).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Enjaymo skal administreres av helsepersonell under tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Dosering

Pasientene bør vaksineres i henhold til gjeldende lokale anbefalinger for pasienter med vedvarende komplementdefekter (se pkt. 4.4).

Anbefalt dose er basert på kroppsvekt. For pasienter som veier fra 39 kg opptil 75 kg er anbefalt dose 6500 mg. For pasienter som veier 75 kg eller mer, er anbefalt dose 7500 mg. De to første ukene skal Enjaymo administreres intravenøst ukentlig, deretter skal Enjaymo administreres annenhver uke. Enjaymo bør administreres ved de anbefalte tidspunktene for doseringsregimet, eller innenfor 2 dager fra disse tidspunktene (se pkt. 4.4). Enjaymo er kun ment for kontinuerlig bruk som langtidsbehandling, med mindre seponering av Enjaymo er klinisk indisert.

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal den administreres så snart som mulig. Hvis det er mer enn 17 dager siden siste dose, bør behandlingen startes på nytt med ukentlig administrasjon de to første ukene og deretter administrasjon annenhver uke.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med CAD i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Enjaymo hos barn < 18 år til behandling av CAD.

Administrasjonsmåte

Enjaymo er kun til intravenøs infusjon. Skal ikke administreres som intravenøs støt- eller bolusdose. For instruksjoner om tilberedning og administrering, se pkt. 6.6.

Etter tilberedning skal Enjaymo infusjonsvæske, oppløsning administreres intravenøst med infusjonshastigheten som er vist i tabell 1.

Tabell 1 - Referansetabell for infusjon

Kroppsvektområde	Dose (mg)	Antall hetteglass	Volum (ml)	Maksimal infusjonshastighet
≥ 39 kg - < 75 kg	6500	6	130	130 ml/time
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/time

Pasienter med kardiopulmonal sykdom kan få infusjonen over 120 minutter.

Hvis en bivirkning oppstår under administrering av Enjaymo, kan legen vurdere å redusere infusjonshastigheten eller stoppe infusjonen. Ved overfølsomhetsreaksjoner skal Enjaymo seponeres og hensiktsmessig behandling initieres. Pasienten skal overvåkes for tegn eller symptomer på infusjons- og/eller overfølsomhetsreaksjon i minst 2 timer etter den første fullførte infusjonen. Ved påfølgende infusjoner skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på infusjonsreaksjon i én time etter fullført infusjon.

Hjemmeinfusjon

Hjemmeinfusjon skal administreres av helsepersonell.

Beslutning om å vurdere hjemmeinfusjon bør baseres på pasientens kliniske tilstand og individuelle behov. Ved overgang fra infusjon på sykehus/klinikk til hjemmeinfusjon, skal det sikres at nødvendig infrastruktur og ressurser er tilgjengelig og i samsvar med legens anvisninger. Hjemmeinfusjon av Enjaymo kan vurderes for pasienter som har tolerert infusjonen godt på sykehuset/klinikken og som ikke har hatt infusjonsrelaterte reaksjoner. Pasientens underliggende komorbiditeter og evne til å overholde kravene for hjemmeinfusjon skal tas i betraktning når det vurderes om pasienten egner seg til å få hjemmeinfusjon. I tillegg skal følgende kriterier tas i betraktning:

- Pasienten kan ikke ha en pågående samtidig tilstand som, etter legens vurdering, kan medføre økt risiko for pasienten hvis infusjonen fås hjemme i stedet for på sykehus/klinikk. En grundig

evaluering bør utføres før oppstart av hjemmeinfusjon for å være sikker på at pasienten er medisinsk stabil.

- Pasienten må ha gjennomført vellykkede infusjoner med Enjaymo på klinikk (sykehus eller poliklinikk) over minst 3 måneder, under tilsyn av lege/helsepersonell som har erfaring med behandling av CAD-pasienter.
- Pasienten må være villig til og i stand til å følge prosedyrer for hjemmeinfusjon og anbefalinger fra behandlende lege/helsepersonell.
- Helsepersonell som administrerer hjemmeinfusjoner, skal være tilgjengelig under hele hjemmeinfusjonen og i minst 1 time etter infusjonen.

Hvis pasienten opplever bivirkninger under hjemmeinfusjonen, skal infusjonen stoppes umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling initieres (se pkt. 4.4). Behandlende lege skal informeres. I slike tilfeller må behandlende lege ta en beslutning om påfølgende infusjoner skal gjennomføres og, i så tilfelle, om infusjonene skal administreres på sykehus eller under tilsyn på poliklinikk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Enjaymo er målrettet mot den klassiske aktiveringsveien i komplementsystemet, og bindes spesifikt til komplementprotein 1, underkomponent s (C1s). Dette forhindrer spalting av komplementprotein C4. Selv om lektinveien og den alternative aktiveringsveien ikke påvirkes, kan pasienten ha økt mottakelighet for alvorlige infeksjoner, særlig infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier som *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, og *Haemophilus influenzae*. Pasienter skal vaksineres mot innkapslede bakterier før behandling med Enjaymo starter, se «Vaksinasjoner» nedenfor.

Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, er rapportert hos pasienter behandlet med Enjaymo i kliniske studier på CAD (se pkt. 4.8). Behandling med Enjaymo skal ikke igangsettes hos pasienter med aktive, alvorlige infeksjoner. Pasienten skal overvåkes for tidlige tegn og symptomer på infeksjoner og skal informeres om at umiddelbar medisinsk hjelp må oppsøkes hvis slike symptomer oppstår.

Pasienter med viral hepatitt og hiv var utelatt fra de kliniske studiene. Pasienter må informere legen før og under behandlingen, hvis de har blitt diagnostisert med hepatitt B, hepatitt C eller hiv-infeksjon. Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med en historikk med hepatitt B eller C eller hiv.

Vaksinasjoner

Pasientene skal vaksineres i henhold til gjeldende lokale anbefalinger for pasienter med vedvarende komplementdefekter, inkludert vaksiner mot meningokokker og streptokokker. Pasientene skal revaksineres i henhold til lokale anbefalinger.

Pasienter som ikke er vaksinert mot innkapslede bakterier, skal vaksineres minst 2 uker før de får første dose med Enjaymo. Hvis akutt behandling med Enjaymo er indisert hos en uvaksinert pasient, skal vaksine(r) administreres så snart som mulig. Nytte og risiko av antibiotikaproylaksis til forebygging av infeksjoner hos pasienter som får Enjaymo, er ikke fastslått.

Overfølsomhetsreaksjoner

Som med andre proteinpreparater kan administrasjon av Enjaymo føre til overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi. Ingen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner ble observert i kliniske studier med Enjaymo. Hvis overfølsomhetsreaksjoner oppstår, skal Enjaymo seponeres og hensiktsmessig behandling initieres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Administrering av Enjaymo kan føre til infusjonsrelaterte reaksjoner under eller rett etter infusjonen (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for infusjonsrelaterte reaksjoner. Hvis en reaksjon oppstår, skal infusjonen avbrytes og hensiktsmessig behandling initieres.

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Personer med arvelig klassisk komplementdefekt har høyere risiko for å utvikle SLE. Pasienter med SLE ble ekskludert fra kliniske studier med Enjaymo. Pasienter som behandles med Enjaymo skal overvåkes for tegn og symptomer på SLE og undersøkes på egnet måte. Enjaymo skal brukes med forsiktighet hos pasienter med SLE eller hos de som utvikler tegn og symptomer på SLE.

Overvåkning av symptomer på CAD etter seponering av Enjaymo.

Effektene på hemolyse vil avta etter avsluttet behandling. Ved seponering av behandlingen skal pasienter derfor overvåkes for tegn og symptomer på hemolyse.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml eller 77 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 3,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er ikke sannsynlig at Enjaymo forårsaker cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner ettersom det er et rekombinant humant protein. Interaksjonen mellom sutimlimab og CYP-substrater er ikke undersøkt. Sutimlimab reduserer imidlertid nivåene av proinflammatoriske cytokiner hos pasienter, slik som IL-6, som er kjent for å hemme ekspresjonen av spesifikke CYP450 leverenzymmer (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4). Forsiktighet bør derfor utvises når behandling med sutimlimab startes eller avsluttes hos pasienter som også mottar CYP450 3A4, 1A2, 2C9 eller 2C19 substrater, spesielt de med smal terapeutisk indeks (slik som warfarin, karbamazepin, fenytoin og teofyllin), og dosen justeres hvis nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av sutimlimab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er kjent at humane IgG-antistoffer krysser placentabarrieren. Sutimlimab kan derfor overføres fra mor til et foster i utvikling.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av sutimlimab under graviditet. Sutimlimab skal kun gis under graviditet dersom det er klart indisert.

Amming

Det er kjent at humane IgG-antistoffer blir skilt ut i morsmelk i de første dagene etter fødsel, som raskt synker til lave konsentrasjoner. Risiko for spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes i denne korte perioden. Det er ukjent om sutimlimab/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med sutimlimab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekter av sutimlimab på mannlig og kvinnelig fertilitet er ikke undersøkt i dyrestudier. I sutimlimabstudier med gjentatt dosering med eksponeringer på opptil ca. 4 ganger anbefalt dose hos mennesker, ble det ikke sett noen effekter på reproduktionsorganer hos cynomolgus aper.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enjaymo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene av Enjaymo i de kliniske studiene CADENZA og CARDINAL var hodepine, hypertensjon, urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, kvalme, abdominalsmerter, infusjonsrelaterte reaksjoner og cyanose (rapportert som akrocyanose).

Bivirkningstabell

Evalueringen av sikkerhetsprofilen til Enjaymo hos CAD-pasienter, er hovedsakelig basert på data fra 66 pasienter som deltok i den randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studien (CADENZA) og i en åpen enarmet studie (CARDINAL).

Bivirkninger observert i CADENZA- og CARDINAL-studiene, er presentert i tabell 2 etter organklasser og frekvens. Følgende frekvenskategorier er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkningstabell for CADENZA og CARDINAL-studiene

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon Cystitt Øvre luftveisinfeksjoner ^a Nasofaryngitt ^b Gastroenteritt Rhinitt	Nedre luftveisinfeksjoner ^c Urosepsis Escherichia-urinveisinfeksjon Bakteriell urinveisinfeksjon Bakteriell cystitt Oral herpes Herpes simplex i blodet Herpes zoster Herpes simplex
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber ^f Kuldefølelse ^f Infusjonsrelaterte reaksjoner ^f
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Aura ^f Svimmelhet ^{f*}
Karsykdommer	Hypertensjon ^d	Hypotensjon ^{f*}

	Cyanose (rapportert som akrocyanose) Raynauds fenomen	Stresskardiomyopati
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter ^e Kvalme	Diaré ^f Dyspepsi ^f After/sår i munnen ^f
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Ubehag i brystet ^{f*}
Hud- og underhudssykdommer		Kløe ^{f*}

^a**Øvre luftveisinfeksjoner:** inkluderer de foretrukne termer øvre luftveisinfeksjon (svært vanlig), bronkitt (vanlig), og viral øvre luftveisinfeksjon (vanlig)

^b**Nasofaryngitt:** nasofaryngitt, faryngitt

^c**Nedre luftveisinfeksjoner:** klebsiellapneumoni, covid-19-relatert lungebetennelse, nedre luftveisinfeksjon, viral luftveisinfeksjon, luftveisinfeksjon, lungebetennelse,

^d**Hypertensjon:** hypertensjon, økt blodtrykk, essensiell hypertensjon, hypertensiv krise, hvit frakk-hypertensjon

^e**Abdominalsmerter:** abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, ømhet i abdomen

^f**Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Alle bivirkningene oppstod innen 24 timer etter oppstart av Enjaymo-infusjon. *Hendelser som tyder på overfølsomhetsreaksjoner er inkludert i tabellen.

Alvorlige infeksjoner

Det ble rapportert alvorlige infeksjoner hos 10 (15,2 %) av de 66 pasientene som deltok i CADENZA- og CARDINAL-studiene. Alvorlige infeksjoner vist i bivirkningstabellen inkluderer luftveisinfeksjoner [klebsiellapneumoni (n=1), luftveisinfeksjon (n=1), COVID-19-relatert lungebetennelse (n=1)], urinveisinfeksjoner [urosepsis (n=1), urinveisinfeksjon (n=1), bakteriell urinveisinfeksjon (n=1)], herpes zoster (n=1). Sutimlimab ble seponert hos en pasient på grunn av en alvorlig infeksjon av klebsiellapneumoni med dødelig utfall. Ingen andre dødelige utfall ved infeksjoner er rapportert. Se pkt. 4.4 for informasjon om anbefalt vaksinasjon mot alvorlige infeksjoner og for overvåkning av tidlige tegn og symptomer på infeksjoner.

Immunogenitet

Immunogeniteten til sutimlimab ble undersøkt hos CAD-pasienter ved baseline, i løpet av behandlingsperioden og ved avslutning av behandling (uke 26) i studiene CARDINAL og CADENZA. To av de 24 pasientene (8,3 %) i CARDINAL-studien som fikk minst én dose sutimlimab, utviklet behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet (ADA- Antidrug Antibodies). I CADENZA-studien utviklet 6 av 42 pasienter behandlet med sutimlimab (14,3 %) behandlingsrelaterte ADA. Disse ADA-ene var forbigående med lav titer, og var ikke forbundet med endringer i farmakokinetisk profil, klinisk respons eller bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdose anbefales det å umiddelbart avbryte infusjonen og overvåke pasienten nøye.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, komplementhemmere, ATC-kode: L04AJ04

Virkningsmekanisme

Sutimlimab er et IgG monoklonalt antistoff (mAb) av undergruppe 4 (IgG4) som hemmer den klassiske aktiveringsveien i komplementsystemet og bindes spesifikt til komplementprotein 1, underkomponent s (C1s), en serinprotease som splitter C4. Lektinveien og den alternative aktiveringsveien til komplementsystemet hemmes ikke av sutimlimab. Hemming av den klassiske aktiveringsveien til komplementsystemet på C1s-nivå, forhindrer deposisjon av komplementopsoniner på overflaten av røde blodceller. Dette fører til hemming av hemolyse hos pasienter med CAD, forhindrer dannelse av de proinflammatoriske anafylatoksinene C3a og C5a og det nedstrøms terminale komplementkomplekset C5b-9.

Klinisk effekt og sikkerhet

Mer enn 90 % hemming av den klassiske aktiveringsveien ble observert etter den første infusjonen med Enjaymo, og C4-nivåene ble normalisert (0,2 g/l) hos CAD-pasienter innen en uke etter første dose av Enjaymo.

Sikkerhet og effekt av Enjaymo hos pasienter med kuldeagglutinin sykdom (CAD) ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert fase 3-studie (CADENZA) hos 42 pasienter (n = 22 på Enjaymo og n = 20 på placebo) og i en åpen, enarmet fase 3-studie (CARDINAL) hos 24 pasienter og en varighet på 26 uker. Etter fullført behandlingsperiode på seks måneder (del A), mottok pasientene i begge studiene fortsatt Enjaymo i en forlengelsesfase for å vurdere langsiktig sikkerhet og varighet av respons (del B) i ytterligere 12 måneder (CADENZA) og 24 måneder (CARDINAL) etter siste pasient i del A. Begge studiene inkluderte en konsultasjon 9 uker etter siste dose med Enjaymo.

Hovedkriterier for å kunne bli med i studien var baseline hemoglobin (Hgb) ≤ 10 g/dl og aktiv hemolyse med et bilirubinnivå over normalområdet. Pasienter med kuldeagglutinin syndrom (CAS) ble ekskludert. Pasientene i CADENZA-studien hadde ikke fått blodoverføring de siste 6 månedene, eller mer enn én blodoverføring de siste 12 månedene før inklusjon i studien. Pasientene i CARDINAL-studien hadde fått minst én dokumentert blodoverføring de siste 6 månedene før inklusjon i studien. Pasientene fikk 6500 mg Enjaymo ved kroppsvekt 39 - < 75 kg eller 7500 mg Enjaymo ved kroppsvekt ≥ 75 kg, gitt intravenøst over ca. 60 minutter på dag 0 og dag 7 og deretter hver 14. dag. Hovedkarakteristika for studiepopulasjonen ved baseline er oppsummert i tabell 3 under.

Tabell 3 - Baselinekarakteristika hos pasienter inkludert i kliniske studier.

Parameter	Statistisk parameter	CADENZA		CARDINAL
		Placebo n = 20	Enjaymo n = 22	Enjaymo n = 24
Alder	Gjennomsnitt	68,2	65,3	71,3
	Min., Maks.	51, 83	46, 88	55, 85
Kjønn	n (%)			
Menn		4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Kvinner		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)

Parameter	Statistisk parameter	CADENZA		CARDINAL
		Placebo n = 20	Enjaymo n = 22	Enjaymo n = 24
Kroppsvekt	Gjennomsnitt, kg Min., Maks.	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hemoglobin	Gjennomsnitt, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (total)*	mikromol/l	35,77 (1,75 × ULN)	41,17 (2 × ULN)	53,26 (2,6 × ULN [†])
Tidligere blodoverføringer de siste 6 måneder de siste 12 måneder	Gjennomsnittlig antall blodoverføringer (variasjon)	0 0	0 0,14 (0, 1)	3,2 (1, 19) 4,8 (1, 23)
FACIT [†] -fatigueskala	Gjennomsnitt	32,99	31,67	32,5

*For bilirubindata er n = 21 i CARDINAL-studien, og placebo n = 18 og Enjaymo n = 20 i CADENZA-studien, ekskludert pasienter med enten positiv eller ingen tilgjengelige testresultater for Gilberts syndrom.

[†]ULN: øvre normalområde, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-fatigue måles på en skala fra 0 (mest uttalt fatigue) til 52 (ingen fatigue))

CADENZA-studien

42 pasienter ble randomisert til å få Enjaymo (n = 22) eller placebo (n = 20) til og med uke 25.

Effekt ble basert på andel pasienter som nådde kriteriene for det primære endepunktet: en økning av Hgb-nivå fra baseline $\geq 1,5$ g/dl ved tidspunkt for evaluering av behandlingen (gjennomsnittsverdi fra uke 23, 25 og 26), ingen blodoverføring fra uke 5 til og med uke 26 og ingen behandling for CAD utover det som var tillatt i henhold til protokoll fra uke 5 til og med uke 26. Pasientene fikk blodoverføring hvis de nådde følgende terskelverdier for hemoglobin: Hgb < 7 g/dl eller Hgb < 9 g/dl med symptomer. Behandlinger som ikke var tillatt inkluderte rituksimab alene eller i kombinasjon med cytotoksiske midler.

Effekten ble ytterligere undersøkt basert på de to følgende sekundære hovedendepunktene: effekten av Enjaymo på gjennomsnittlig endring av Hgb fra baseline og FACIT-fatiguescore for å vurdere endring i livskvalitet. Andre sekundære endepunkter var: laboratoriemålinger av hemolyse, inkludert gjennomsnittlig endring av totalbilirubin fra baseline. Støttende effektdata som ble samlet inn inkluderte bruk av blodoverføring etter fem uker med behandling.

Effektresultatene er presentert i tabell 4 og 5 under.

Tabell 4 - Effekresultater hos CAD-pasienter i CADENZA-studien – Del A

Parameter	Statistisk parameter	Placebo n = 20	Enjaymo n = 22	Behandlingseffekt
Responder^a	% (95 % KI) Oddsratio (95 % KI) p-verdi	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	15,94 (2,88, 88,04) < 0,001
Hemoglobin	Gjennomsnittlig endring fra baseline, (gjennomsnittlig LS [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % KI av gjennomsnittlig LS	(-0,5, 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	p-verdi			< 0,001
Gjennomsnittlig antall blodoverføringer (uke 5 til uke 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
FACIT[†]-fatigueskala	Gjennomsnitt	33,66	43,15	
	Gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig LS [†])	1,91	10,83	8,93
	95 % KI av gjennomsnittlig LS	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)
	p-verdi			< 0,001
Totalbilirubin*	Gjennomsnitt, mikromol/l	33,95	12,12	
	Gjennomsnittlig endring fra baseline	-1,83	-22,13	NC
	Antall pasienter med normalisering (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

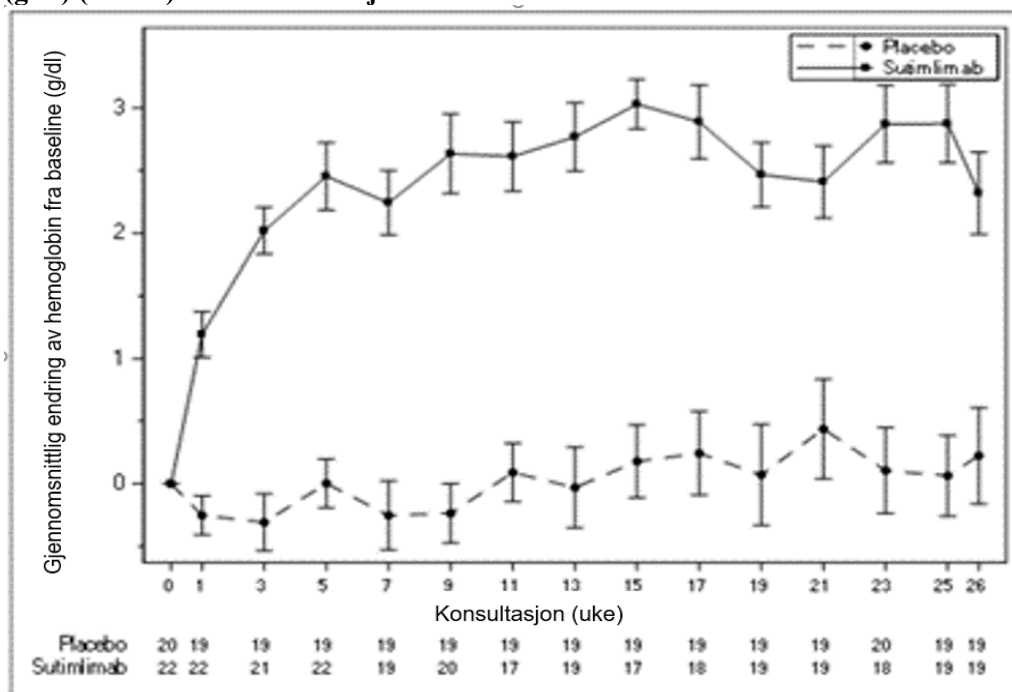
^aEn responder ble definert som en pasient med en økning av Hgb-nivå fra baseline $\geq 1,5$ g/dl ved tidspunkt for evaluering av behandlingen (gjennomsnittsverdi fra uke 23, 25 og 26), ingen blodoverføring fra uke 5 til og med uke 26, og ingen behandling for CAD utover det som var tillatt i henhold til protokoll fra uke 5 til og med uke 26.

*For bilirubindata er n = 18 for placebo og n = 17 for Enjaymo, ekskludert pasienter med enten positiv eller ingen tilgjengelige testresultater for Gilberts syndrom.

†LS: Minste kvadrat, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, NC= Ikke beregnet

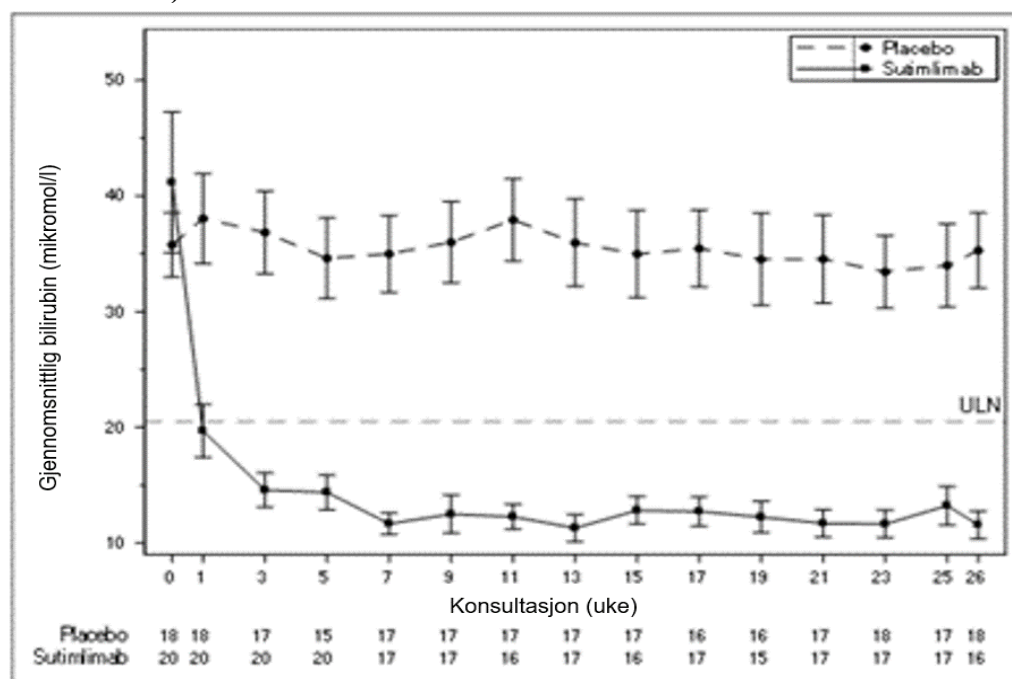
Gjennomsnittlig endring av hemoglobin (Hgb) fra baseline er vist i figur 1 nedenfor.

Figur 1 - CADENZA-studien Del A: Plott av gjennomsnittlig endring av hemoglobin fra baseline (g/dl) (+/- SE) etter konsultasjon



Gjennomsnittlige bilirubinverdier etter konsultasjon er vist i figur 2 nedenfor.

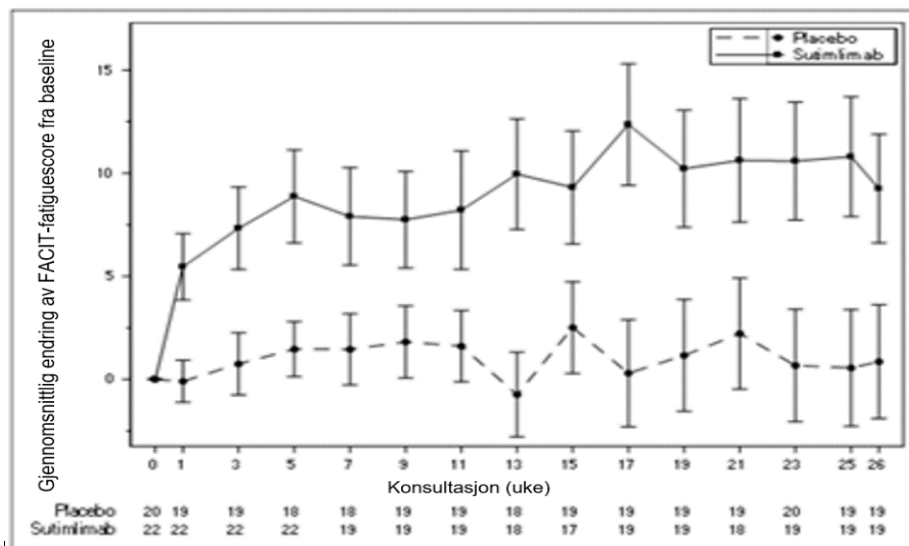
Figur 2 - CADENZA-studien Del A: Plott av gjennomsnittlig bilirubin (mikromol/l) (+/- SE) etter konsultasjon (forsøkspersoner med positivt eller ukjent testresultat for Gilberts syndrom er ekskludert)



Helserelatert livskvalitet

Økninger i gjennomsnittlig FACIT-fatiguescore i del A er presentert i figur 3 nedenfor.

Figur 3 – CADENZA-studien Del A: Plott av gjennomsnittlig endring i FACIT-fatiguescore (SE) etter konsultasjon - Observert - Fullt analysesett



I del B ble gjennomsnittlige hemoglobinnivåer opprettholdt >11 g/dl og vedvarende normalisering av gjennomsnittlige bilirubinnivåer ble observert, noe som indikerer en vedvarende reduksjon i hemolyse. Forbedringer i FACIT-fatiguescore observert i del A ble opprettholdt.

I studien ble tegn og symptomer på tilbakevendende hemolyse observert etter den siste dosen med Enjaymo. Gjennomsnittlig hemoglobin, ni uker etter siste dosen i del B, ble redusert med 2,41 g/dl standardavvik (SD: 2,21) og gjennomsnittlig bilirubin økte med 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 18,14) fra de siste tilgjengelige verdiene under behandlingen. Gjennomsnittlig FACIT-fatiguescore returnerte til nivåer nær baseline ved 31,29, med en gjennomsnittlig SD-endring fra baseline på -1,40 (11,48).

CARDINAL-studien

24 pasienter fikk Enjaymo til og med uke 25.

Effekt ble basert på andel pasienter som nådde kriteriene for primært endepunkt: en økning av Hgb-nivå fra baseline ≥ 2 g/dl eller Hgb-nivå ≥ 12 g/dl ved tidspunkt for evaluering av behandlingen (gjennomsnittsverdi fra uke 23, 25 og 26), ingen blodoverføring fra uke 5 til og med uke 26 og ingen behandling for CAD utover det som var tillatt i henhold til protokoll fra uke 5 til og med uke 26. Pasienten fikk blodoverføring ved følgende terskelverdier for hemoglobin: Hgb < 7 g/dl eller Hgb < 9 g/dl med symptomer. Behandlinger som ikke var tillatt inkluderte rituksimab alene eller i kombinasjon med cytotoksiske midler.

Effekten ble ytterligere undersøkt basert på følgende sekundære endepunkter: effekten av Enjaymo på Hgb og laboratoriemålinger av hemolyse, inkludert gjennomsnittlig endring av totalbilirubin fra baseline. Endring av livskvalitet ble undersøkt ved gjennomsnittlig endring i FACIT-fatiguescore fra baseline som et sekundært endepunkt. Støttende effektdata som ble samlet inn inkluderte bruk av blodoverføring etter 5 uker med behandling.

Tabell 5 presenterer effektresultater hos pasienter med CAD i CARDINAL-studien.

Tabell 5 - Effekresultater hos pasienter med CAD i CARDINAL-studien – Del A

Parameter	Statistisk parameter	ENJAYMO n = 24
Responder^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobin	Gjennomsnittlig endring fra baseline, (gjennomsnittlig LS [†]), g/dl 95 % KI av gjennomsnittlig LS	2,60 (0,74, 4,46)
Antall blodoverføringer (uke 5 til uke 26)	n	0,9
Totalbilirubin[*]	Gjennomsnitt, mikromol/l Gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig LS [†]) Antall pasienter med normalisering (%)	15,48 (0,76×ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT[†]-fatigueskala	Gjennomsnitt Gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig LS [†]) 95 % KI av gjennomsnittlig LS	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^aEn responder ble definert som en pasient med en økning av Hgb-nivå fra baseline ≥ 2 g/dl eller Hgb-nivå ≥ 12 g/dl ved tidspunkt for evaluering av behandlingen (gjennomsnittsverdi fra uke 23, 25 og 26), ingen blodoverføring fra uke 5 til uke 26 og ingen behandling for CAD utover det som var tillatt i henhold til protokoll fra uke 5 til uke 26.

^{*}N=21 for bilirubindata, ekskludert pasienter med Gilberts syndrome

[†]LS: Minste kvadrat, ULN: øvre normalområde, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

I del B ble gjennomsnittlige hemoglobinnivåer opprettholdt >11 g/dl og vedvarende normalisering av gjennomsnittlige bilirubinnivåer ble observert, noe som indikerer en vedvarende reduksjon i hemolyse.

I studien ble tegn og symptomer på tilbakevendende hemolyse observert etter den siste dosen med Enjaymo. Gjennomsnittlig hemoglobin, ni uker etter siste dosen i del B, ble redusert med 2,28 g/dl (SD: 1,80) og gjennomsnittlig bilirubin økte med 24,27 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 13,51) fra de siste tilgjengelige verdiene under behandlingen. Gjennomsnittlig FACIT-fatiguescore returnerte mot baseline med en gjennomsnittlig SD-endring fra baselineverdier før behandling på 1,05 (8,15).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Enjaymo i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av primær kuldeagglutinin sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

Eldre

De fleste pasientene (43/66, 65 %) inkludert i de kliniske studiene på CAD med Enjaymo, var 65 år eller eldre. Fra den kliniske erfaringen som er rapportert, er det ikke identifisert noen forskjeller i respons mellom de som er over 65 år og yngre pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til sutimlimab ble beskrevet hos 24 pasienter (CARDINAL) og 42 pasienter (CADENZA), som inkluderte 51 pasienter behandlet med 6500 mg og 15 pasienter behandlet med 7500 mg i henhold til anbefalt dosering. Total eksponering ved steady-state ved angitt doseringsregime er presentert i tabell 6.

Tabell 6 - Gjennomsnittlige (SD) steady-state eksponeringsparametere.

CARDINAL og CADENZA	Dose (mg)	C_{min} (mikrog/ml)*	AUC_{ss} (mikrog x t/ml)*
Gjennomsnitt (SD)	6500 (n = 51)	1397 (721)	697449 (256234)
	7500 (n = 15)	1107 (661)	576017 (253776)

* Forkortelser: AUC_{ss} = areal under kurven mellom 2 påfølgende doser etter at steady-state er nådd; C_{min} = bunnkonsentrasjon ved steady-state definert som 1 time før administrering av neste dose

Steady-state ble nådd ved uke 7 etter oppstart av behandling med sutimlimab, med et akkumuleringsforhold på under 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady-state i sentral og perifer kompartiment, var omtrent 5,8 l hos pasienter med CAD.

Biotransformasjon

Sutimlimab er et protein. Det er generelt kjent at antistoffer metaboliseres ved nedbrytning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Halveringstiden til sutimlimab er avhengig av plasmakonsentrasjonen. Den terminale eliminasjonshalveringstiden til sutimlimab ved steady-state basert på total clearance (lineær og ikke-lineær clearance) er 16 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter enkeltdoser viser sutimlimabs clearance en rask initiell reduksjon ved doser under 30 mg/kg (~ 2 g), mens den er uavhengig av dose mellom 60 og 100 mg/kg sutimlimab.

Spesielle populasjoner

Ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til sutimlimab ble observert basert på kjønn, alder, nedsatt leverfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringsverdier (C_{max}, C_{min} og AUC) ved steady-state er estimert basert på 6500 mg (< 75 kg) og 7500 mg (≥ 75 kg) gitt på dag 0, dag 7 og deretter hver 14. dag. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste liknende eksponeringsparametere mellom kjønnene for 101 mannlige og 95 kvinnelige deltagere.

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste liknende eksponeringsparametere mellom etnisiteter (94 av europeisk opphav, 10 av afrikansk opphav og 42 av asiatisk opphav).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste at kroppsvekt og etnisitet (japanere versus ikke-japanere) påvirket farmakokinetikken til sutimlimab. Lavere eksponering ble observert hos deltakere med høyere kroppsvekt. Basert på sammenligning på tvers av studier, er sutimlimab AUC₀₋₁₆₈ etter 30 til 100 mg/kg, opptil 38 % høyere hos japanere enn hos ikke-japanske deltagere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Sutimlimabkonsentrasjon over 100 mikrog/ml førte til maksimal hemming av den klassiske aktiveringsveien i komplementsystemet. Anbefalt doseringsregime førte til tilstrekkelig sutimlimabeksponering ved steady-state til å gi klinisk relevante effekter på nivåene av Hgb, bilirubin og total-C4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En utvidet pre- og postnatal utviklingsstudie (ePPND) på cynomolgus aper, viste ingen holdepunkter for uheldige utfall på utvikling ved intravenøs administrering av sutimlimab under organogenesen og fram til fødsel, ved eksponeringer på ca. 2-3 ganger AUC hos mennesker ved maksimal anbefalt dose. I sutimlimabstudier med gjentatt dosering med eksponeringer på opptil ca. 4 ganger anbefalt dose hos mennesker, ble det ikke sett noen effekter på reproduksjonsorganer hos cynomolgus aper.

Ingen dyrestudier er utført for å undersøke det karsinogene potensialet til sutimlimab.

Prekliniske data indikerer ingen spesielle farer for mennesker basert på prekliniske studier på cynomolgus aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Polysorbat 80 (E 433)
Natriumklorid
Dibasisk natriumfosfat (E 339)
Monobasisk natriumfosfat (E 339)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass:
4 år

Oppbevaring av legemidlet etter åpning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 16 timer ved 18 °C til 25 °C eller i 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, som vanligvis ikke vil være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller 8 timer ved romtemperatur, med mindre åpning av hetteglasset og tilsetning til infusjonsposen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av hetteglasset, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

22 ml oppløsning i hetteglass (type 1-glass) med en propp (butylgummi), forsegling (aluminium) og en flip-off-hette

Hver pakning inneholder 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Enjaymo leveres som en oppløsning i et endosehetteglass, og skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Tilberedning

1. Ta Enjaymo ut av kjøleskapet. For å redusere skumdannelse, ikke rist hetteglasset.
2. Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen er en opaliserende og fargeløs til svakt gul væske. Den skal ikke administreres ved misfarging eller tilstedeværelse av fremmede partikler.
3. Trekk opp beregnet volum fra nødvendig antall hetteglass basert på anbefalt dose (se tabell 1) og overfør til en tom infusjonspose. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
4. Tilberedt oppløsning skal administreres umiddelbart. For oppbevaringsbetingelser, se pkt. 6.3.

Administrering

1. Før administrering skal infusjonsvæsken oppnå romtemperatur (18 °C - 25 °C). Se tabell 1 for infusjonshastighet, se pkt. 4.2. Infusjonen skal administreres over 1-2 timer avhengig av pasientens kroppsvekt. Infusjonen skal kun administreres gjennom et 0,22 mikron filter med en polyetersulfon (PES)-membran. Infusjonsvarmere kan brukes, temperaturen skal ikke overstige 40 °C.
2. Infusjonskateteret og -slangen skal primes med infusjonoppløsningen umiddelbart før infusjonen og skylles umiddelbart etter fullført infusjon med tilstrekkelig mengde (ca. 20 ml) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
3. Ingen uforlikeligheter er observert mellom Enjaymo infusjonsvæske, oppløsning og infusjonsposer laget av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-mykgjort polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) og polyolefin (PO); infusjonssett laget av DEHP-mykgjort PVC, DEHP-fri polypropylen (PP) og polyetylen (PE); og hetteglassadaptere laget av polykarbonat (PC) og akrylnitril-butadienstyren (ABS).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i hvert medlemsland hvor Enjaymo markedsføres, sørge for at helsepersonell som forventes å forskrive Enjaymo gis det følgende opplæringsmateriellet.

- Veiledning til legen
- Veiledning til pasient

Disse verktøyene vil formidle sikkerhetsinformasjon om viktig identifisert risiko for alvorlige infeksjoner og potensiell risiko for meningokokkinfeksjoner.

For veiledning til legen:

- Opplæring av leger om at pasienter skal vaksineres (i henhold til de gjeldende lokale vaksinasjonsretningslinjer for vaksinebruk hos pasienter med vedvarende primær immunsvikt) før oppstart av Enjaymo.
- Anbefalt overvåkning av tidlige tegn og symptomer på infeksjoner ved behandling.
- Anbefaling om individuell pasientrådgivning.

For veiledning til pasient:

- Pasienter skal gjøres oppmerksomme på økt risiko for infeksjoner og behovet for vaksinasjon.
- Pasienter skal gjøres oppmerksomme på tidlige tegn og symptomer på infeksjoner og at det må søkes akutt medisinsk hjelp skulle slike tegn og symptomer oppstå.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enjaymo 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
sutimlimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1100 mg sutimlimab i 22 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 80, natriumklorid, dibasisk natriumfosfat, monobasisk natriumfosfat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
50 mg/ml
1 hetteglass
6 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**INDRE EMBALLASJE: HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enjaymo 50 mg/ml infusjonsvæske
sutimlimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1100 mg sutimlimab i 22 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, dibasisk natriumfosfat (E 339), monobasisk natriumfosfat (E 339), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
50 mg/ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

i.v.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Recordati Rare Diseases

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Enjaymo 50 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning sutimlimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enjaymo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Enjaymo
3. Hvordan Enjaymo vil bli gitt til deg
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Enjaymo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Enjaymo er og hva det brukes mot

Enjaymo inneholder virkestoffet sutimlimab og tilhører en gruppe legemidler som heter monoklonale antistoffer.

Kuldeagglutinin sykdom (CAD, cold agglutinin disease) er en sjelden blodsykdom. Denne sykdommen gjør at visse antistoffer i immunsystemet binder seg til røde blodceller. Dette forårsaker nedbrytning av de røde blodcellene (hemolytisk anemi) gjennom aktivering av den klassiske aktiveringsveien i komplementsystemet (en del av immunsystemet). Enjaymo blokkerer aktiveringen av denne delen av immunsystemet.

Enjaymo brukes til å behandle hemolytisk anemi hos voksne som har kuldeagglutinin sykdom. Dette reduserer anemi og utmattelse (fatigue).

2. Hva du må vite før du blir gitt Enjaymo

Du skal ikke bli gitt Enjaymo

- dersom du er allergisk overfor sutimlimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du blir gitt Enjaymo.

Infeksjoner

Snakk med lege hvis du har en form for infeksjon, inkludert pågående infeksjon som hiv, hepatitt B eller hepatitt C, eller hvis du har nedsatt evne til å bekjempe infeksjoner.

Vaksinasjoner

Snakk med lege for å få bekreftet at du er tilstrekkelig vaksinert og at du også har tatt meningokokk og streptokokk vaksiner.

Det anbefales at du vaksineres minst 2 uker før oppstart av Enjaymo. Vær oppmerksom på at vaksiner ikke alltid forhindrer slike infeksjoner. Kontakt lege umiddelbart hvis noen tegn på infeksjon oppstår, se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger».

Allergiske reaksjoner

Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen tegn på en allergisk reaksjon når du blir gitt dette legemidlet eller etter at du har fått det. For symptomer se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Du kan oppleve infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen eller umiddelbart etter infusjonen. Si ifra til helsepersonell øyeblikkelig hvis du opplever symptomer i forbindelse med infusjon av Enjaymo. For symptomer, se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger».

Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Snakk med lege hvis du har en autoimmun sykdom, som systemisk lupus erythematosus (SLE), også kjent som lupus. Oppsøk medisinsk hjelp hvis du utvikler symptomer på SLE som leddsmerter eller hevelse, utslett på kinn og nese eller uforklarlig feber.

Barn og ungdom

Enjaymo skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år siden kuldeagglutinin sykdom generelt ikke forekommer i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Enjaymo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Graviditet

Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent om Enjaymo kan påvirke det ufødte barnet. Dersom du er gravid skal du kun bli gitt Enjaymo hvis legen har gitt en klar anbefaling om det.

Amming

Det er ikke kjent om Enjaymo passerer over i brystmelk. Snakk med legen før du bruker dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen må bestemme om du skal amme eller om du skal bli gitt Enjaymo.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Enjaymo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml, eller 77 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 3,85 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Enjaymo vil bli gitt til deg

Enjaymo vil bli gitt til deg av helsepersonell. Det gis som en infusjon (drypp) i en vene (intravenøst). Dosen du blir gitt vil være basert på kroppsvekten din.

Infusjonen tar normalt 1 til 2 timer. Etter hver infusjon vil du overvåkes for allergiske reaksjoner. Etter den første infusjonen vil du bli overvåket i minst 2 timer. Etter påfølgende infusjoner vil du bli overvåket i minst 1 time.

Du vil vanligvis få:

- en startdose med Enjaymo
- en dose med Enjaymo én uke senere
- deretter vil du få Enjaymo annenhver uke

Hjemmeinfusjon

- Du vil bli gitt Enjaymo på en helseinstitusjon (sykehus/poliklinikk) i minst 3 måneder.
- Etter dette kan legen vurdere om du kan få infusjoner med Enjaymo hjemme.
- Hjemmeinfusjon vil bli utført av helsepersonell.

Dersom du blir gitt for mye av Enjaymo

Dette legemidlet vil bli gitt av helsepersonell. Kontakt lege hvis du tror at du ved et uhell har fått for mye Enjaymo.

Dersom du har glemt å ta Enjaymo

Hvis du går glipp av en timeavtale for å motta Enjaymo, kontakt legen umiddelbart for å avtale ny tid for infusjon.

Dersom du avbryter behandling med Enjaymo

Effekten av Enjaymo vil reduseres etter at behandlingen er avsluttet. Hvis behandlingen med Enjaymo avsluttes, skal legen sjekke om tegn og symptomer på kuldeagglutinin sykdom kommer tilbake. Slike symptomer er som følge av nedbrytning av røde blodceller og kan omfatte tretthet, kortpustethet, rask hjerterytme eller mørk urin.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Si umiddelbart ifra til helsepersonellet som gir deg Enjaymo dersom du opplever noen tegn på en allergisk reaksjon under eller rett etter at du får infusjonen. Slike tegn kan være:

- problemer med å puste eller svelge
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals
- kraftig kløe, med et rødt utslett eller vabler
- følelse av at du kommer til å besvime

Dersom noen av disse symptomene oppstår i løpet av infusjonen, skal infusjonen avbrytes umiddelbart.

Si umiddelbart ifra til helsepersonellet som gir deg Enjaymo dersom du opplever noen tegn på en reaksjon relatert til infusjonen når du får infusjonen. Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer). Slike tegn kan være:

- kvalme
- rødme
- hodepine
- kortpustethet
- rask hjerterytme

Si ifra til lege så snart som mulig dersom du opplever symptomer eller tegn på infeksjon, slik som:

- feber med eller uten utslett, frysninger, influensalignende symptomer, hoste/pustevansker, hodepine med kvalme, brekninger, nakkestivhet, stiv rygg, forvirring, lysømfintlighet, smerte når du tisser eller om du tisser oftere enn vanlig.
- infeksjoner: urinveisinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner, infeksjon i mage- og tarmkanalen, forkjølelse og rennende nese er svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- infeksjoner: nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon og herpesinfeksjon er vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer)

Si ifra til lege eller sykepleier dersom du får noen av de følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- høyt blodtrykk
- dårlig sirkulasjon med misfarging av huden på hender og føtter som følge av kulde og stress (Raynauds fenomen, akrocyanose)
- magesmerter
- kvalme

Vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 100 personer)

- infusjonsrelaterte reaksjoner
- feber
- kuldefølelse
- svimmelhet
- aura
- lavt blodtrykk
- diaré
- magebesvær
- sår i munnen (after)
- ubehag i brystet
- kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Enjaymo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Enjaymo skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell er ansvarlig for å kaste ubrukt legemiddel korrekt. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Enjaymo inneholder

- Virkestoff er sutimlimab. Hvert hetteglass med 22 ml oppløsning inneholder 1100 mg sutimlimab
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 80 (E 433), natriumklorid, dibasisk natriumfosfat (E 339), monobasisk natriumfosfat (E 339) og vann til injeksjonsvæsker.

Dette legemidlet inneholder natrium (se avsnitt 2 “Enjaymo inneholder natrium”).

Hvordan Enjaymo ser ut og innholdet i pakningen

Enjaymo er en opaliserende, fargeløs til svakt gul infusjonsvæske, oppløsning, tilnærmet fri for partikler.

Hver pakning inneholder 1 eller 6 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er også tilgjengelig på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å bedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tilberedning

Enjaymo kommer som en oppløsning i et endosehetteglass, og skal tilberedes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

1. Ta Enjaymo ut av kjøleskapet. For å redusere skumdannelse, ikke rist hetteglasset.
2. Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen er en opaliserende og fargeløs til svakt gul væske. Den skal ikke administreres ved misfarging eller tilstedeværelse av fremmede partikler.
3. Trekk opp beregnet volum fra nødvendig antall hetteglass basert på anbefalt dose (se tabell 1) og overfør til en tom infusjonspose. Destruer eventuell ubrukt oppløsning som er igjen i hetteglasset.
4. Den klargjorte oppløsningen skal administreres umiddelbart.

Administrering

1. Før administrering skal infusjonsvæsken nå romtemperatur (18 °C - 25 °C). Se tabell 1 for infusjonshastighet. Infusjonen skal administreres over 1 - 2 timer avhengig av pasientens kroppsvekt. Infusjonen med Enjaymo skal bare administreres gjennom et 0,22 mikron filter med en polyetersulfon (PES)-membran. Infusjonsvarmere kan brukes, temperaturen skal ikke overstige 40 °C.
2. Infusjonskateteret og -slangen skal primes med infusjonsoppløsningen umiddelbart før infusjonen og skylles umiddelbart etter fullført infusjon med tilstrekkelig mengde (ca. 20 ml) natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske.
3. Ingen uforlikeligheter er observert mellom Enjaymo infusjonsvæske, oppløsning og infusjonsposer laget av di-(2-etylheksyl)ftalat (DEHP)-mykgjort polyvinylklorid (PVC), etylvinylacetat (EVA) og polyolefin (PO); infusjonssett laget av DEHP-mykgjort PVC, DEHP-fri polypropylen (PP) og polyetylen (PE); og hetteglassadaptere laget av polykarbonat (PC) og akrylnitril-butadienstyren (ABS).

Tabell 1- Referansetabell for infusjon

Kroppsvektområde	Dose (mg)	Antall hetteglass	Volum (ml)	Maksimal infusjonshastighet
≥ 39 kg - < 75 kg	6500	6	130	130 ml/time
≥ 75 kg	7500	7	150	150 ml/time

Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses
- Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Etter åpning

- Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 16 timer ved 18 °C til 25 °C eller i 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart.
- Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk, som vanligvis ikke vil være mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller 8 timer ved romtemperatur, med mindre åpning av hetteglasset og tilsetning til infusjonsposen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Hjemmeinfusjon

Hjemmeinfusjon skal utføres av helsepersonell.

Beslutning om å vurdere hjemmeinfusjon bør baseres på pasientens kliniske tilstand og individuelle behov. Ved overgang fra infusjon på sykehus/klinikk til hjemmeinfusjon, skal det sikres at nødvendig infrastruktur og ressurser er tilgjengelig og i samsvar med legens anvisninger. Hjemmeinfusjon av Enjaymo kan vurderes for pasienter som har tolerert infusjonen godt på sykehuset/klinikken og som ikke har hatt infusjonsrelaterte reaksjoner. Underliggende komorbiditeter og pasientens evne til å overholde kravene for hjemmeinfusjon skal tas i betraktning når det vurderes om pasienten egner seg til å få hjemmeinfusjon. I tillegg skal følgende kriterier vurderes:

- Pasienten kan ikke ha en pågående samtidig tilstand som, etter legens vurdering, kan medføre økt risiko for pasienten hvis infusjonen fås hjemme i stedet for på sykehus/klinikk. En grundig evaluering bør utføres før oppstart av hjemmeinfusjon for å være sikker på at pasienten er medisinsk stabil.
- Pasienten må ha gjennomført vellykkede infusjoner med Enjaymo på en helseinstitusjon (sykehus/poliklinikk) i minst 3 måneder under tilsyn av lege/helsepersonell som har erfaring med behandling av CAD-pasienter.
- Pasienten må være villig til og i stand til å følge prosedyrer for hjemmeinfusjon og anbefalinger fra behandlende lege/helsepersonell.
- Helsepersonell som administrerer hjemmeinfusjonen, skal være tilgjengelig under hele hjemmeinfusjonen og i minst 1 time etter infusjonen.

Hvis pasienten opplever bivirkninger under hjemmeinfusjon, skal infusjonsprosessen stoppes umiddelbart, hensiktsmessig medisinsk behandling initieres og behandlende lege skal informeres. I slike tilfeller må behandlende lege ta en beslutning om påfølgende infusjoner skal gjennomføres og, i så tilfelle, om infusjonene skal administreres på sykehus eller under tilsyn på poliklinikk.