

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enjaymo 50 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sutimlimab* 50 mg.
Un flacon conține sutimlimab 1100 mg în 22 ml.

* Sutimlimab este un anticorp monoclonal (Acm) imunoglobulină G4 (IgG4) produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 3,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, practic fără particule vizibile, cu un pH de aproximativ 6,1 și osmolalitate de 268-312 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enjaymo este indicat pentru tratamentul anemiei hemolitice la pacienții adulți cu boala aglutininelor la rece (BAR).

4.2 Doze și mod de administrare

Enjaymo trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Pacienții trebuie vaccinați conform celor mai recente recomandări locale pentru pacienții cu deficiențe persistente ale sistemului complement (vezi pct. 4.4).

Doza recomandată se bazează pe greutatea corporală. Pentru pacienții cu greutatea cuprinsă între 39 kg și mai puțin de 75 kg, doza recomandată este de 6500 mg, iar pentru pacienții cu greutatea de 75 kg sau mai mult, doza recomandată este de 7500 mg. Se administrează Enjaymo intravenos săptămânal în primele două săptămâni, iar ulterior se va administra la interval de două săptămâni. Enjaymo trebuie administrat la data stabilită, conform schemei de administrare recomandate sau în decurs de două zile

de la data stabilită (vezi pct. 4.4). Enjaymo este destinat utilizării continue ca terapie cronică, cu excepția cazului în care întreruperea tratamentului cu Enjaymo este indicată clinic.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă perioada trecută după administrarea ultimei doze depășește 17 zile, tratamentul trebuie reluat cu administrări săptămânale în primele două săptămâni, urmate de administrare la interval de două săptămâni ulterior.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu BAR cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea Enjaymo la copii și adolescenții cu vârsta <18 ani în tratamentul BAR.

Mod de administrare

Enjaymo se va administra doar prin perfuzie intravenoasă. A nu se administra sub formă de injectare intravenoasă sau bolus intravenos. Pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea, vezi pct. 6.6.

După preparare, soluția perfuzabilă Enjaymo trebuie administrată intravenos, la viteza de perfuzare prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1 - Tabelul de referință privind administrarea perfuziei

Intervalul greutatei corporale	Doză (mg)	Numărul de flacoane necesare	Volum (ml)	Viteza maximă de perfuzare
Mai mare sau egală cu 39 kg până la mai puțin de 75 kg	6500	6	130	130 ml/oră
75 kg sau mai mare	7500	7	150	150 ml/oră

Pacienților cu patologie cardiopulmonară li se poate administra perfuzia timp de 120 de minute.

Dacă apare o reacție adversă în timpul administrării Enjaymo, viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi oprită, în funcție de decizia medicului. Dacă apar reacții de hipersensibilitate, se întrerupe tratamentul cu Enjaymo și se inițiază tratamentul corespunzător. Se va monitoriza pacientul timp de cel puțin două ore după încheierea perfuziei inițiale, pentru a depista semnele sau simptomele unei reacții asociate administrării perfuziei și/sau ale unei reacții de hipersensibilitate. Se va monitoriza pacientul timp de o oră după finalizarea perfuziilor ulterioare, pentru a depista semne sau simptome ale unei reacții asociate administrării perfuziei.

Administrarea perfuziei la domiciliu

Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

Decizia de a lua în considerare administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se bazeze pe caracteristicile clinice și pe nevoile individuale ale pacientului. Tranziția administrării perfuziei dintr-o unitate clinică la administrarea la domiciliu include asigurarea faptului că există o infrastructură și resurse adecvate și că se realizează în concordanță cu recomandările medicului curant. Administrarea perfuziei cu Enjaymo la domiciliu poate fi luată în considerare pentru pacienții care au tolerat bine administrarea perfuziei într-o unitate clinică și care nu au avut reacții asociate cu administrarea perfuziei. Comorbiditățile subiacente ale pacientului și capacitatea de a respecta cerințele administrării perfuziei la domiciliu trebuie luate în considerare la evaluarea eligibilității pacientului pentru administrarea perfuziei la domiciliu. În plus, trebuie luate în considerare următoarele criterii:

- Pacientul nu trebuie să aibă o afecțiune curentă concomitentă care, în opinia medicului, poate expune pacientul la un risc mai mare atunci când i se administrează o perfuzie la domiciliu decât în cadrul clinicii. Trebuie efectuată o evaluare cuprinzătoare înainte de inițierea administrării perfuziei la domiciliu, pentru a se asigura faptul că pacientul este stabil din punct de vedere medical.
- Pacientului trebuie să i se fi administrat cu succes perfuzii cu Enjaymo timp de cel puțin trei luni într-un mediu clinic (spital sau ambulator), sub supravegherea unui medic sau profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu BAR.
- Pacientul trebuie să fie dispus și capabil să respecte procedurile administrării perfuziei la domiciliu și recomandările medicului curant sau ale profesionistului din domeniul sănătății.
- Profesionistul din domeniul sănătății care administrează perfuzia la domiciliu trebuie să fie disponibil în permanență în timpul administrării perfuziei la domiciliu și timp de cel puțin 1 oră după perfuzie.

Dacă pacientul prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, procesul de perfuzare trebuie oprit imediat, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat (vezi pct. 4.4) și trebuie notificat medicul curant. În astfel de cazuri, medicul curant trebuie să decidă dacă se vor administra perfuzii ulterioare, iar dacă da, în ce măsură perfuziile trebuie administrate într-un spital sau într-un regim ambulatoriu.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Enjaymo vizează calea clasică a complementului (CC), legându-se în mod specific de componenta 1 a proteinei complementului, subcomponenta s (C1s) prevenind clivajul proteinei complementului C4. Deși lectina și căile alternative rămân neafectate, pacienții pot avea o sensibilitate crescută la infecții grave, în special infecții cauzate de bacterii încapsulate, cum sunt *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenza*. Pacienții trebuie vaccinați împotriva bacteriilor încapsulate înainte de începerea tratamentului cu Enjaymo; vă rugăm să consultați secțiunea „Vaccinări” de mai jos.

În studiile clinice cu BAR, au fost raportate infecții grave, inclusiv sepsis, la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Enjaymo (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Enjaymo nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active, grave. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor precoce ale infecțiilor și trebuie informați să solicite imediat asistență medicală dacă apar astfel de simptome.

Pacienții cu hepatită virală și HIV au fost excluși din studiile clinice. Înainte și în timpul tratamentului, pacienții trebuie să își anunțe medicul dacă au fost diagnosticați cu hepatită B, hepatită C sau infecție cu HIV. Se vor lua măsuri de precauție atunci când tratați pacienți cu antecedente de hepatită B, hepatită C sau infecție cu HIV.

Vaccinări

Pacienții trebuie vaccinați conform celor mai recente recomandări locale pentru pacienții cu deficiențe persistente ale sistemului complement, inclusiv cu vaccinurile meningococice și streptococice. Pacienții trebuie revaccinați în conformitate cu recomandările locale.

Pacienții fără antecedente de vaccinare împotriva bacteriilor încapsulate vor fi imunizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de Enjaymo. Dacă este indicat tratamentul de urgență cu Enjaymo la un pacient nevaccinat, se va/vor administra vaccinul(rile) cât mai curând posibil. Beneficiile și riscurile antibioterapiei profilactice pentru prevenirea infecțiilor la pacienții cărora li se administrează Enjaymo nu au fost stabilite.

Reacții de hipersensibilitate

Ca și în cazul altor medicamente care au componență proteică, administrarea Enjaymo poate duce la reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. În studiile clinice, nu au fost observate reacții grave de hipersensibilitate la Enjaymo. Dacă apar reacții de hipersensibilitate, se va întrerupe tratamentul cu Enjaymo și se va iniția un tratament adecvat.

Reacții asociate perfuziei

Administrarea Enjaymo poate duce la reacții asociate perfuziei în timpul administrării acesteia sau imediat după perfuzie (vezi pct. 4.8). Pacienții vor fi monitorizați pentru reacții asociate perfuziei și, dacă apare o reacție, se va întrerupe perfuzia și se va iniția tratamentul adecvat.

Lupus eritematos sistemic (LES)

Persoanele cu deficiență ereditară a căii clasice a complementului prezintă un risc mai mare de apariție a LES. Pacienții cu LES au fost excluși din studiile clinice efectuate cu Enjaymo. Pacienții tratați cu Enjaymo trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de LES și trebuie evaluați corespunzător. Enjaymo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu LES sau la cei care prezintă semne și simptome de LES.

Monitorizarea manifestărilor BAR după întreruperea tratamentului cu Enjaymo

Efectele asupra hemolizei se diminuează după încheierea tratamentului. După întreruperea tratamentului cu Enjaymo, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de hemoliză.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 3,5 mg/ml sau 77 mg per flacon, echivalentul a 3,85 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Este puțin probabil ca Enjaymo să fie un candidat pentru interacțiunile medicamentoase mediate de citocromul P450, deoarece este o proteină umană recombinantă. Interacțiunea sutimlimab cu substraturile CYP nu a fost studiată. Cu toate acestea, sutimlimab scade nivelurile de citokine proinflamatorii la pacienți, cum ar fi IL-6, despre care se știe că suprimă expresia enzimelor hepatice specifice CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4). Prin urmare, se recomandă prudență la inițierea sau întreruperea tratamentului cu

sutimlimab la pacienții cărora li se administrează și substraturi ale CYP450 3A4, 1A2, 2C9 sau 2C19, în special cele cu un indice terapeutic îngust (cum sunt warfarină, carbamazepină, fenitoină și teofilină) și, dacă este necesar, dozele trebuie ajustate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile privind utilizarea de sutimlimab la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se cunoaște faptul că anticorpii IgG umani traversează bariera placentară; prin urmare, sutimlimab poate fi transmis de la mamă la fătul în curs de dezvoltare.

Ca măsură de precauție, este de preferat să fie evitată utilizarea de sutimlimab în timpul sarcinii. Sutimlimab trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este indicat în mod clar.

Alăptarea

Se știe că IgG umane sunt excretate în laptele matern în primele zile după naștere, apoi descresc, ajungând la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat în această perioadă scurtă. Nu se cunoaște dacă sutimlimab/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe/se oprește terapia cu sutimlimab, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Efectele sutimlimab asupra fertilității masculine și feminine nu au fost studiate la animale. În studiile cu doze repetate efectuate cu sutimlimab, cu expuneri la o doză de până la aproximativ 4 ori mai mare decât cea recomandată la om, nu s-au observat efecte asupra organelor aparatului reproducător la maimuțele cynomolgus.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enjaymo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice CADENZA și CARDINAL cu Enjaymo au fost cefalee, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, greață, durere abdominală, reacții asociate perfuziei și cianoză (raportată ca și acrocianoză).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Evaluarea siguranței Enjaymo la pacienții cu BAR a fost bazată în principal pe datele de la 66 pacienți care au participat într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu placebo (CADENZA) și un studiu deschis cu un singur braț (CARDINAL).

În Tabelul 2 sunt enumerate reacțiile adverse observate în studiile CADENZA și CARDINAL, prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq$

1/10000 și < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse în studiile CADENZA și CARDINAL

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar Cistită Infecții ale tractului respirator superior ^a Rinofaringită ^b Gastroenterită Rinită	Infecții ale tractului respirator inferior ^c Urosepsis Infecție a tractului urinar cu <i>Escherichia</i> Infecție bacteriană a tractului urinar Cistită bacteriană Herpes oral Viremie cu herpes simplex Herpes zoster Herpes simplex
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie ^f Senzație de frig ^f Reacții asociate perfuziei ^f
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Aură ^f Amețeli ^{f*}
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^d Cianoză (raportată ca acrocianoză) Sindrom Raynaud	Hipotensiune arterială ^{f*} Cardiomiopatie de stres ^f
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală ^e Greață	Diaree ^f Dispepsie ^f Ulceratii aftoase ^f
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Disconfort toracic ^f
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit ^{f*}

^a**Infecții ale tractului respirator superior:** infecție a tractului respirator superior, bronșită, infecție virală a tractului respirator superior

^b**Rinofaringită:** rinofaringită, faringită

^c**Infecții ale tractului respirator inferior:** pneumonie cu *Klebsiella*, pneumonie COVID-19, infecție a tractului respirator inferior, infecție virală a tractului respirator, infecție a tractului respirator, pneumonie,

^d**Hipertensiune arterială:** hipertensiune arterială, valori crescute ale tensiunii arteriale, hipertensiune arterială esențială, criză hipertensivă, hipertensiune de halat alb

^e**Durere abdominală:** durere abdominală, durere abdominală inferioară, durere abdominală superioară, sensibilitate abdominală

^f**Reacție asociată perfuziei:** toate au avut loc în decurs de 24 de ore de la începerea perfuziei cu Enjaymo. * Evenimentele care sugerează reacții de hipersensibilitate sunt incluse în tabel.

Infecții grave

În rândul celor 66 de pacienți care au participat la studiile CADENZA și CARDINAL, infecțiile grave au fost raportate la 10 (15,2%) pacienți. Infecțiile grave enumerate în tabelul reacțiilor adverse sunt infecția tractului respirator [pneumonie cu *Klebsiella* (n=1), infecția tractului respirator (n=1), pneumonie COVID-19 (n=1)], infecție a tractului urinar [urosepsis (n=1), infecție a tractului urinar (n=1), infecție bacteriană a tractului urinar (n=1)], Herpes zoster (n=1). Administrarea de sutimlimab a fost întreruptă la un pacient din cauza reacției adverse de infecție gravă - pneumonie cu *Klebsiella* cu

evoluție letală. Nu au fost raportate alte evenimente letale de infecții. Vezi pct. 4.4 pentru informații despre recomandările de vaccinare pentru infecțiile grave și pentru monitorizarea semnelor și simptomelor precoce ale infecțiilor.

Imunogenitate

Imunogenitatea sutimlimab a fost evaluată la pacienții cu BAR în studiile CARDINAL și CADENZA la momentul inițierii tratamentului, în timpul perioadei de tratament și la sfârșitul tratamentului (Săptămâna 26). Doi dintre cei 24 de pacienți (8,3%) înrolați în studiul CARDINAL cărora li s-a administrat cel puțin o doză de sutimlimab au dezvoltat AAM induși de tratament. În studiul CADENZA, 6 din 42 de pacienți tratați cu sutimlimab (14,3%) au dezvoltat AAM induși de tratament. Acești AAM au fost de natură tranzitorie, cu titru scăzut și nu au fost asociați cu modificări ale profilului farmacocinetic, răspunsului clinic sau cu reacții adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienții care prezintă supradozaj, se recomandă întreruperea imediată a perfuziei și monitorizarea atentă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai complementului, codul ATC: L04AJ04

Mecanism de acțiune

Sutimlimab este un anticorp monoclonal (Acm) IgG, subclasa 4 (IgG4), care inhibă calea clasică (CC) a complementului și se leagă în mod specific de componenta 1 a proteinei complementului, subcomponenta s (C1s), o serin protează care clivează C4. Activitățile lectinei și ale căilor alternative ale complementului nu sunt inhibitate de sutimlimab. Inhibarea căii clasice a complementului la nivelul C1s previne depunerea complementului opsonin pe suprafața hematiilor, ceea ce duce la inhibarea hemolizei la pacienții cu BAR, previne generarea anafilatoxinelor proinflamatorii C3a și C5a și a complexului de complement terminal C5b-9.

Eficacitate clinică și siguranță

Inhibarea a mai mult de 90% din CC a fost observată la scurt timp după administrarea primei perfuzii cu Enjaymo și concentrațiile C4 au fost restabilite la concentrații normale (0,2 g/l) la pacienții cu BAR în decurs de o săptămână după prima doză de Enjaymo.

Siguranța și eficacitatea Enjaymo la pacienții cu boală aglutininelor la rece (BAR) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (CADENZA) efectuat la 42 de pacienți (n=22 în grupul de tratament cu Enjaymo și n=20 în grupul cu administrare de placebo) și într-un studiu de fază 3, în regim deschis, cu un singur braț (CARDINAL) efectuat la 24 de pacienți, pe o perioadă de 26 de săptămâni. După încheierea perioadelor de tratament de șase luni (Partea A), pacienții din ambele studii au continuat să utilizeze Enjaymo într-o fază de extensie a studiului privind profilul de siguranță și durabilitatea răspunsului pe termen lung (Partea B) timp de încă 12 luni (CADENZA) și 24 de luni. (CARDINAL) după ieșirea din partea A a ultimului pacient. Ambele

studii au inclus o urmărire de 9 săptămâni după ultima doză de Enjaymo. Criteriile cheie de eligibilitate au fost valoarea hemoglobinei (Hgb) la momentul inițial ≤ 10 g/dl și hemoliza activă cu o valoare a bilirubinei peste intervalul de valori normale de referință. Au fost excluși pacienții cu sindromul aglutininelor la rece (SAR). Pacienții din studiul CADENZA nu au avut în antecedente o transfuzie în decurs de 6 luni sau mai mult de o transfuzie de sânge în cele 12 luni anterioare înrolării în studiu, în timp ce pacienții înrolați în studiul CARDINAL au avut în antecedente cel puțin o transfuzie de sânge documentată în intervalul de 6 luni anterior înrolării în studiu. Pacienților li s-a administrat intravenos Enjaymo 6500 mg pentru greutatea corporală cuprinsă între 39 și 75 kg sau 7500 mg pentru greutate corporală ≥ 75 kg în decurs de aproximativ 60 de minute în Ziua 0, Ziua 7 și la interval de 14 zile ulterior. Caracteristicile principale la momentul inițial ale populației studiate sunt rezumate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3 Caracteristicile pacienților incluși în studiile clinice la momentul inițial

Parametru	Statistică	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N=20	Enjaymo N=22	Enjaymo N=24
Vârsta	Medie Min., max.	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Sexul				
Masculin	n (%)	4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Feminin		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Greutate corporală	Medie, kg Min., max.	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hemoglobină	Medie, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubină (totală)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 X LSN)	41,17 (2 X LSN)	53,26 (2,6 $\times$ LSN [†])
Antecedente de transfuzie	Numărul mediu de transfuzii (interval)			
În ultimele 6 luni		0	0	3,2 (1, 19)
În ultimele 12 luni		0	0,14 (0, 1)	4,8 (1, 23)
Scala FACIT [†] -pentru fatigabilitate	Medie	32,99	31,67	32,5

*N=21 în CARDINAL; Placebo N=18 și Enjaymo N=20 în CADENZA, pentru datele privind bilirubina, cu excepția pacienților cu rezultat pozitiv sau fără rezultat disponibil pentru sindromul Gilbert.

[†]LSN: Limita superioară a valorilor normale, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Evaluarea funcțională a Tratatamentului Bolii Cronice (FACIT-fatigabilitatea este măsurată pe o scală de la 0 (cea mai severă fatigabilitate) la 52 (fără fatigabilitate))

Studiul CADENZA

Patruzeci și doi de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra Enjaymo (n=22) sau placebo (n=20) până în Săptămâna 25.

Eficacitatea s-a bazat pe proporția de pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare principale: o creștere față de valoarea inițială a valorii hemoglobinei cu $\geq 1,5$ g/dl la momentul evaluării tratamentului (valoarea medie din Săptămânile 23, 25 și 26), nicio transfuzie de sânge din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26 și niciun tratament pentru BAR în afară de ceea ce a fost permis conform protocolului, din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26. Unui pacient i-a fost administrată o transfuzie de sânge dacă a atins următorul prag de hemoglobină: $Hgb < 7$ g/dl sau pentru $Hgb < 9$ g/dl cu simptome. Tratamentele interzise au inclus rituximab în monoterapie sau în asociere cu medicamente citotoxice.

Eficacitatea a fost evaluată suplimentar pe baza următoarelor două criterii finale de evaluare secundare cheie: pe baza efectului Enjaymo asupra modificării medii față de valoarea inițială a Hgb și a scorului FACIT pentru fatigabilitate pentru a evalua modificarea calității vieții. Criteriile finale de evaluare secundare suplimentare au fost: determinări de laborator ale hemolizei, incluzând modificarea medie față de intrarea în studiu a bilirubinei totale. Datele de susținere privind eficacitatea colectate au inclus utilizarea transfuziilor după cinci săptămâni de tratament.

Rezultatele privind eficacitatea sunt descrise în tabelele 4 și 5 de mai jos.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu BAR în studiul CADENZA – Partea A

Parametru	Statistică	Placebo N=20	Enjaymo N=22	Efectul tratamentului
Respondent^a	% (Î 95%) Indice de probabilitate (Î 95%) Valoarea p	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) <0,001
Hemoglobină	Modificarea medie comparativ cu momentul inițial (media LS [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	Î 95% pentru media LS	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	valoarea p			<0,001
Numărul mediu de transfuzii (din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
Scala FACIT[†] pentru fatigabilitate	Medie	33,66	43,15	
	Modificarea medie comparativ cu momentul inițial (media LS [†])	1,91	10,83	8,93

Parametru	Statistică	Placebo N=20	Enjaymo N=22	Efectul tratamentului
	Î 95% pentru media LS	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	valoarea p			<0,001
Bilirubină totală*				
	Medie, µmol/l	33,95	12,12	
	Modificarea medie comparativ cu momentul inițial	-1,83	-22,13	NC
	Număr de pacienți la care s-a obținut normalizarea (%)	4 (22,2%)	15 (88,2)	

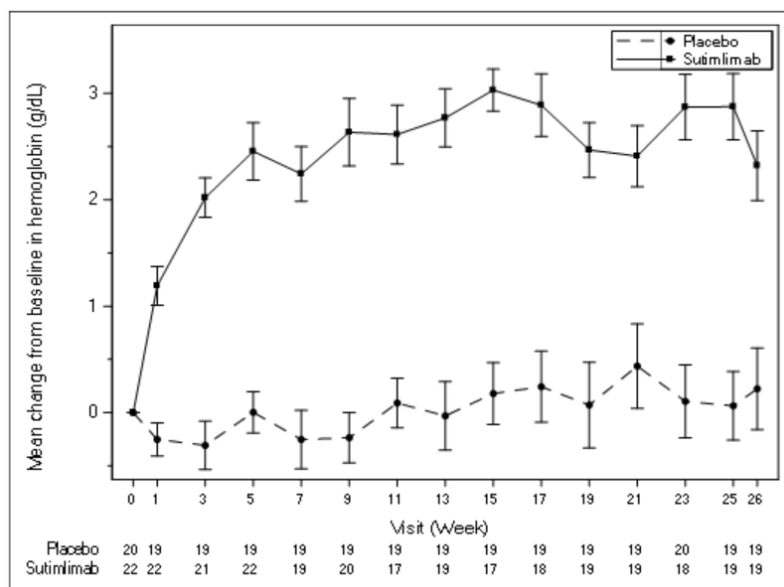
^aUn respondent a fost definit ca un pacient cu o creștere față de momentul inițial a valorii hemoglobinei cu $\geq 1,5$ g/dl la momentul evaluării tratamentului (valoarea medie din Săptămânile 23, 25 și 26), fără transfuzie de sânge din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26 și fără tratament pentru BAR, cu excepția a ceea ce a fost permis conform protocolului, din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26.

*N=18 pentru placebo și N=17 pentru Enjaymo, pentru date privind bilirubina, excluzând pacienții cu rezultat pozitiv sau fără rezultat disponibil al testului pentru sindromul Gilbert

†LS: metoda celor mai mici pătrate, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Evaluarea funcțională a Tratatamentului Bolii Cronice, NC= Necalculată

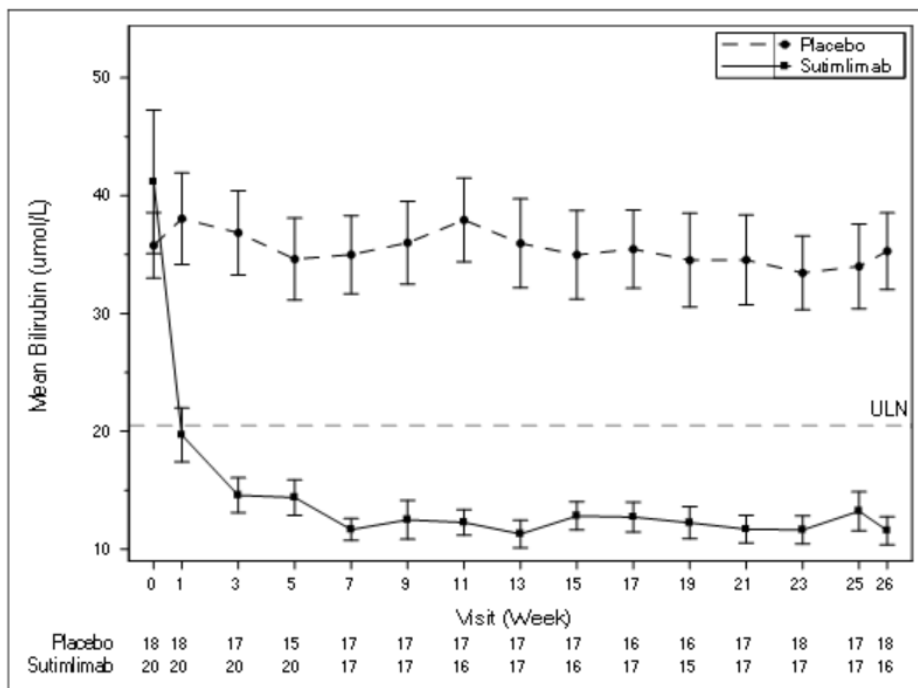
Modificarea medie a valorilor hemoglobinei (Hgb) față de momentul inițial este prezentată în Figura 1 de mai jos.

Figura 1 Studiul CADENZA Partea A: Diagrama modificării medii față de momentul inițial a valorilor hemoglobinei (g/dl) (+/- SE) la fiecare vizită



Nivelurile medii ale valorilor bilirubinei la fiecare vizită sunt prezentate în Figura 2 de mai jos

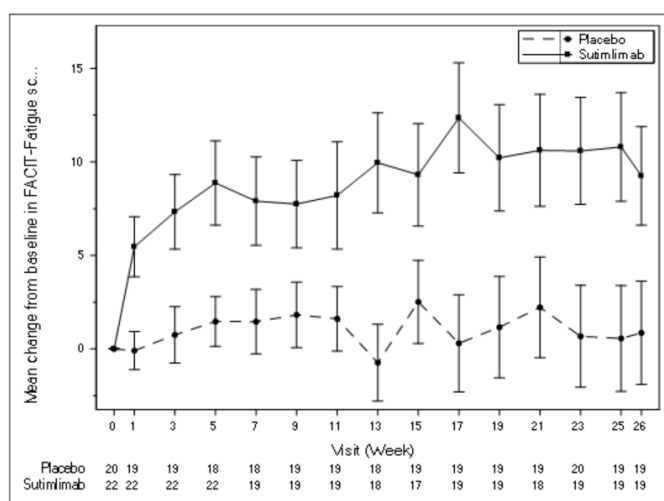
Figura 2 Studiul CADENZA Partea A: Diagrama valorilor medii ale bilirubinei ($\mu\text{mol/l}$) ($\pm$ SE) la fiecare vizită (excluzând subiecții cu rezultate pozitive sau necunoscute la testul sindromului Gilbert)



Calitatea vieții legată de starea de sănătate

Modificările medii ale scorului scalei FACIT pentru fatigabilitate în partea A sunt prezentate în Figura 3 de mai jos.

Figura 3 Studiul CADENZA Partea A: Diagrama modificării medii a scorului scalei FACIT pentru fatigabilitate (SE) la fiecare vizită - Observat - Set complet de analiză



În partea B, nivelurile valorilor medii ale hemoglobinei au fost menținute > 11 g/dl și s-a observat o normalizare susținută a nivelurilor valorilor medii de bilirubină, indicând o scădere susținută a

hemolizei. Au fost menținute îmbunătățirile scorului FACIT pentru fatigabilitate observate în partea A.

După ultima doză de Enjaymo din studiu, au fost observate semne și simptome de hemoliză recurentă. Hemoglobina medie, la nouă săptămâni după ultima doză din partea B, a scăzut cu 2,41 g/dl abatere standard (SD): 2,21 și bilirubina medie a crescut cu 21,80 μmol/l (SD: 18,14) de la ultimele valori disponibile în timpul tratamentului. Scorul mediu FACIT pentru fatigabilitate a revenit la nivelurile apropiate de valoarea inițială de 31,29, cu o modificare medie a SD față de valoarea inițială de -1,40 (11,48).

Studiul CARDINAL

Enjaymo a fost administrat la douăzeci și patru de pacienți până în Săptămâna 25.

Eficacitatea s-a bazat pe proporția de pacienți care au îndeplinit criteriile finale de evaluare principale: o creștere față de momentul inițial a valorii hemoglobinei cu ≥ 2 g/dl sau o valoare a hemoglobinei ≥ 12 g/dl la momentul evaluării tratamentului (valoarea medie din Săptămânile 23, 25 și 26), nici o transfuzie de sânge din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26 și nici un tratament pentru BAR, cu excepția celor permise per protocol din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26. Unui pacient i s-a administrat o transfuzie de sânge dacă a fost atins următorul prag pentru hemoglobină: Hgb < 7 g/dl sau pentru Hgb < 9 g/dl cu simptome. Tratamentele interzise au inclus rituximab în monoterapie sau în asociere cu medicamente citotoxice.

Eficacitatea a fost evaluată suplimentar pe baza următoarelor criterii finale de evaluare secundare: pe baza efectului Enjaymo asupra valorilor hemoglobinei (Hgb) și a măsurătorilor de laborator ale hemolizei, incluzând modificarea medie față de momentul inițial a bilirubinei totale. Modificarea calității vieții a fost evaluată prin modificarea medie față de momentul inițial a scorului pe scala FACIT pentru fatigabilitate drept criteriu final de evaluare secundar. Datele de susținere privind eficacitatea colectate au inclus utilizarea transfuziilor după cinci săptămâni de tratament.

Tabelul 5 prezintă rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu BAR din studiul CARDINAL.

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu BAR în studiul CARDINAL – Partea A

Parametru	Statistică	ENJAYMO N=24
Respondent^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobină	Modificarea medie comparativ cu momentul inițial (media LS [†]), g/dl Î 95% pentru media LS	2,60 (0,74; 4,46)
Numărul mediu de transfuzii (din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26)	n	0,9
Bilirubină totală*	Medie, μmol/l Modificarea medie comparativ cu momentul inițial (media LS [†]) Număr de pacienți normalizați (%)	15,48 (0,76 × LSN [†]) -38,18 13 (54,2)
Scala FACIT[†] pentru fatigabilitate	Medie Modificarea medie comparativ cu momentul inițial (media LS [†]) Î 95% pentru media LS	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aUn respondent a fost definit ca un pacient cu o creștere față de momentul inițial a valorii Hgb cu ≥ 2 g/dl sau o valoare a Hgb ≥ 12 g/dl la momentul evaluării tratamentului (valoarea medie din Săptămânile 23, 25 și 26), fără transfuzie de sânge din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26 și fără tratament pentru BAR, cu excepția a ceea ce a fost permis conform protocolului, din Săptămâna 5 până în Săptămâna 26.

*N=21 pentru datele privind bilirubina, excluzând pacienții cu sindrom Gilbert

†LS: metoda celor mai mici pătrate, LSN: Limita superioară a normalului, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Evaluarea funcțională a Tratamentului Bolii Cronice

În partea B, nivelurile valorilor medii ale hemoglobinei au fost menținute > 11 g/dl și s-a observat o normalizare susținută a nivelurilor valorilor medii de bilirubină, indicând o scădere susținută a hemolizei.

După ultima doză de Enjaymo din studiu, au fost observate semne și simptome de hemoliză recurentă. Hemoglobina medie, la nouă săptămâni după ultima doză din partea B, a scăzut cu 2,28 g/dl (SD: 1,80) și bilirubina medie a crescut cu 24,27 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 13,51) de la ultimele valori disponibile în timpul tratamentului. Scorurile medii FACIT pentru fatigabilitate au revenit la valoarea inițială, cu o modificare medie a SD față de valorile inițiale pre-tratament de 1,05 (8,15).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Enjaymo la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul Bolii primare a Aglutininelor la Rece (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârșnici

Majoritatea pacienților (43/66, 65 %) incluși în studiile clinice cu Enjaymo pentru indicația BAR aveau vârsta de 65 de ani sau peste. Experiența clinică raportată nu a identificat nicio diferență în ceea ce privește răspunsurile între cei cu vârsta peste 65 de ani și pacienții mai tineri.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sutimlimab a fost caracterizată la 24 de pacienți (CARDINAL) și 42 de pacienți (CADENZA), dintre aceștia 51 de pacienți fiind tratați cu doza de 6500 mg și 15 pacienți cu doza de 7500 mg, conform schemei terapeutice recomandate. Expunerea totală la starea de echilibru în cazul schemei terapeutice propuse este prezentată în Tabelul 6.

Tabelul 6 Parametrii expunerii medii (SD) la starea de echilibru

CARDINAL și CADENZA	Doza (mg)	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)*	ASC_{Se} ($\mu\text{g} \cdot \text{x}$ oră/ml)*
Media (SD)	6500 (n=51)	1397 (721)	697449 (256234)
	7500 (n=15)	1107 (661)	576017 (253776)

* Abrevieri: ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp între administrarea a 2 doze consecutive, după ce s-a atins starea de echilibru; $C_{\min}$ = concentrația plasmatică minimă, la starea de echilibru, definită a fi atinsă la 1 oră înainte de administrarea următoarei doze

Starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 7 după începerea tratamentului cu sutimlimab, cu un raport de acumulare mai mic de 2.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru în compartimentele centrale și periferice a fost de aproximativ 5,8 l la pacienții cu BAR.

Metabolizare

Sutimlimab este o proteină. Este în general recunoscut faptul că anticorpul sunt metabolizați prin degradare în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al sutimlimab depinde de concentrația plasmatică. Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare la starea de echilibru al sutimlimab, pe baza clearance-ului total (clearance liniar și neliniar) este de 16 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea dozelor unice, clearance-ul sutimlimab a indicat o scădere inițială abruptă la doze mai mici de 30 mg/kg (~ 2 g), devenind independent de doză în cazul administrării de doze de sutimlimab între 60 și 100 mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica sutimlimab în funcție de sex, vârstă, insuficiență hepatică sau insuficiență renală. Valorile de expunere (C_{max} , C_{min} și ASC) la starea de echilibru au fost estimate în cazul administrării dozelor de 6500 mg (<75 kg) și 7500 mg ($\geq$ 75 kg) în zilele 0, 7 și la interval de 14 zile ulterior. Analiza farmacocinetică populațională a arătat parametri de expunere similari între sexe, grupurile fiind compuse din 101 bărbați și 95 de femei.

Analiza farmacocinetică populațională a arătat parametri de expunere similari cu rasa participantului (94 alb, 10 negru, 42 asiatic).

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că greutatea corporală și etnia (japoneză, comparativ cu non-japoneză) au influențat farmacocinetica sutimlimab. Expunerea mai scăzută a fost observată la participanții cu greutate corporală mai mare. Pe baza comparației încrucișate, ASC_{0-168} sutimlimab în cazul administrării dozelor de 30 până la 100 mg/kg a fost cu până la 38 % mai mare la subiecții japonezi, decât la participanții non-japonezi.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Concentrația plasmatică de sutimlimab peste 100 μ g/ml a dus la inhibarea maximă a CC. Schema terapeutică propusă a avut ca rezultat o expunere la sutimlimab la starea de echilibru adecvată pentru a furniza efecte clinice relevante asupra valorilor hemoglobinei, bilirubinei și C4 total.

5.3 Date preclinice de siguranță

Un studiu îmbunătățit privind dezvoltarea prenatală și postnatală (DPPN) efectuat la maimuțele cynomolgus nu a evidențiat nicio dovadă a unor efecte adverse asupra dezvoltării în cazul administrării intravenoase de sutimlimab de-a lungul perioadei cuprinse de la organogeneză până la parturiție, la expuneri de aproximativ 2-3 ori mai mari față de ASC la om la doza maximă recomandată. În studiile cu doze repetate efectuate cu sutimlimab cu expuneri la o doză de până la aproximativ 5 ori mai mare decât cea recomandată la om, nu s-au observat efecte asupra organelor aparatului reproducător la maimuțele cynomolgus.

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al sutimlimab.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor non-clinice efectuate la maimuțele cynomolgus.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80 (E 433)
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu dibazic (E 339)
Fosfat de sodiu monobazic (E 339)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

4 ani

Pastrarea medicamentului după deschidere:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 16 ore la 18°C până la 25°C sau timp de 72 de ore la 2°C până la 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși mai mult de 24 de ore la 2°C până la 8°C sau 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului și acumularea în punga de perfuzie a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C -8°C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului cu medicament, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

22 ml soluție în flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic), sigiliu (aluminiu) și capac detașabil

Fiecare ambalaj conține 1 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Enjaymo este furnizat sub formă de soluție într-un flacon cu doză unică și trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

Pregătire

1. Se scoate Enjaymo din frigider. Pentru a minimiza formarea de spumă, nu se va agita.
2. Înainte de administrare, se vor inspecta vizual flacoanele, pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Soluția este un lichid opalescent și incolor până la ușor gălbui. A nu se administra dacă sunt observate modificări de culoare sau dacă sunt prezente alte particule străine.
3. Se extrage volumul calculat din numărul corespunzător de flacoane, pe baza dozei recomandate (a se vedea Tabelul 1) și se introduce într-o pungă de perfuzie goală. Se va arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
4. Soluția preparată trebuie administrată imediat. Pentru condițiile de păstrare, vezi pct. 6.3.

Administrare

1. Înainte de administrare, se va lăsa soluția perfuzabilă să ajungă la temperatura camerei (18°C-25°C). A se vedea Tabelul 1 pentru viteza de perfuzare, vezi pct. 4.2. Perfuzia trebuie administrată în decurs de 1-2 ore, în funcție de greutatea corporală a pacientului. Se va administra perfuzia numai printr-un filtru de 0,22 microni, cu membrană din polietersulfonă (PES). Se pot utiliza încălzitoare pentru perfuzie, a nu se depăși o temperatură de 40°C.
2. Cateterul de perfuzie și tubulatura trebuie umplute cu soluție de administrat imediat înainte de perfuzie și spălate imediat după finalizarea perfuziei, cu o cantitate suficientă (aproximativ 20 ml) de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
3. Nu s-au observat incompatibilități între soluția perfuzabilă Enjaymo și pungile de perfuzie fabricate din ftalat de bis(2-etilhexil) (DEHP) clorură de polivinil plastifiată (PVC), acetat de etil vinil (EVA) și poliolefină (PO); seturi de administrare fabricate din DEHP-PVC plastifiat, polipropilenă fără DEHP (PP) și polietilenă (PE) și adaptoare pentru flacon fabricate din policarbonat (PC) și acrilonitril-butadien-stiren (ABS).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este comercializat Enjaymo, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) de la care se așteaptă să prescrie Enjaymo le sunt furnizate următoarele materiale educaționale:

- Ghidul medicului
- Ghidul pacientului

Aceste instrumente vor transmite mesaje cheie de siguranță privind riscul important identificat de infecții grave și riscul potențial important de infecții meningococice.

Pentru ghidul medicului:

- Medicii trebuie să ia la cunoștință că pacienții trebuie vaccinați (conform celor mai actuale ghiduri locale de vaccinare pentru utilizarea vaccinului la pacienții cu deficiențe persistente ale complementului) înainte de a iniția terapia cu Enjaymo.
- Recomandarea monitorizării în timpul tratamentului pentru semne și simptome precoce ale infecției.
- Recomandarea consilierii individualizate pentru fiecare pacient în parte.

Pentru ghidul pacientului:

- Creșterea gradului de conștientizare a riscului crescut de infecție și a necesității vaccinării.
- Creșterea gradului de conștientizare a semnelor și simptomelor timpurii ale infecțiilor și a necesității de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care acestea apar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enjaymo 50 mg/ml soluție perfuzabilă
sutimlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține sutimlimab 1100 mg în 22 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 80, clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

50 mg/ml

1 flacon

6 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA AMBALAJULUI PRIMAR: FLACON/STICLĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enjaymo 50 mg/ml soluție perfuzabilă
sutimlimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține sutimlimab 1100 mg în 22 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbit 80 (E 433), clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic (E 339), fosfat de sodiu monobazic (E 339), apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
50 mg/ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

i.v.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Rare Diseases

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Enjaymo 50 mg/ml soluție perfuzabilă sutimlimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Enjaymo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Enjaymo
3. Cum va fi administrat Enjaymo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enjaymo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Enjaymo și pentru ce se utilizează

Enjaymo conține substanța activă sutimlimab, aparținând unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali.

În boala aglutinelor la rece (BAR), o boală rară a sângelui, anumiți anticorpi ai sistemului imunitar se leagă de globulele roșii din sânge. Aceasta determină distrugerea globulelor roșii (anemie hemolitică) prin activarea căii clasice a complementului (parte a sistemului imunitar de apărare). Enjaymo blochează activarea acestei părți a sistemului imunitar.

Enjaymo este utilizat pentru a trata anemia hemolitică la adulții cu BAR. Acest medicament reduce anemia și ameliorează oboseala.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Enjaymo

Nu utilizați Enjaymo

- dacă sunteți alergic la sutimlimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Enjaymo, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Infecții

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți orice infecție, inclusiv o infecție persistentă, cum sunt HIV, hepatita B sau hepatita C sau dacă aveți o capacitate redusă de a lupta împotriva infecțiilor.

Vaccinări

Verificați cu medicul dumneavoastră dacă sunteți vaccinat corespunzător și că vi s-au administrat și vaccinuri meningococice și streptococice.

Este recomandat să fiți vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Enjaymo. De asemenea, vă rugăm să rețineți că este posibil ca vaccinarea să nu prevină întotdeauna aceste tipuri de infecții. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă apar orice semne de infecție, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Reacții alergice

Solicitați imediat asistență medicală dacă observați orice semn de reacție alergică în timpul sau după ce vi se administrează acest medicament. Pentru simptome, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Reacții asociate perfuziei

Este posibil să apară reacții asociate perfuziei în timpul administrării perfuziei sau imediat după administrarea acesteia. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome asociate administrării perfuziei cu Enjaymo. Pentru simptome, vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Lupus eritematos sistemic (LES)

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți o boală autoimună, cum este lupusul eritematos sistemic (LES), cunoscută și ca lupus. Solicitați asistență medicală dacă prezentați orice simptome de LES, cum sunt durere sau umflare la nivelul articulațiilor, erupție trecătoare pe piele la nivelul obrazilor și nasului sau febră inexplicabilă.

Copii și adolescenți

Enjaymo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece BAR nu apare în general la această grupă de vârstă.

Enjaymo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Nu se cunoaște dacă Enjaymo va afecta copilul nenăscut.

Dacă sunteți gravidă, trebuie să vi se administreze Enjaymo numai dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat în mod clar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Enjaymo trece în laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament, pentru că dumneavoastră împreună medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă trebuie să alăptați sau să vi se administreze Enjaymo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Enjaymo conține sodiu

Acest medicament conține 3,5 mg/ml sau 77 mg de sodiu (componenta principală a sării de masă/pentru gătit) în fiecare flacon. Acesta este echivalentul a 3,85% din aportul alimentar zilnic de sodiu maxim recomandat pentru un adult.

3. Cum va fi administrat Enjaymo

Enjaymo vă va fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății. Se administrează sub formă de perfuzie (picurare) într-o venă (intravenos). Doza care vi se va administra va depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Perfuzia durează de obicei 1 până la 2 ore. După administrarea fiecărei perfuzii, veți fi monitorizat pentru reacții alergice: după prima perfuzie, veți fi monitorizat timp de cel puțin 2 ore. După următoarele perfuzii, veți fi monitorizat timp de cel puțin 1 oră.

De obicei, vi se va administra:

- o doză inițială de Enjaymo, apoi
- o doză de Enjaymo o săptămână mai târziu și
- apoi vi se va administra Enjaymo la interval de 2 săptămâni.

Administrarea perfuziei la domiciliu

- Vi se va administra Enjaymo timp de cel puțin trei luni într-o unitate medicală.
- După aceasta, medicul dumneavoastră poate considera că vi se poate administra perfuzia cu Enjaymo la domiciliu.
- Perfuzia la domiciliu va fi efectuată de un profesionist din domeniul sănătății.

Dacă vi se administrează mai mult Enjaymo decât trebuie

Acest medicament va fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății. Dacă credeți că vi s-a administrat accidental prea mult Enjaymo, vă rugăm să vă adresați medicului pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Enjaymo

Dacă omiteți o perfuzie cu Enjaymo, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru a reprograma perfuzia.

Dacă încetați să utilizați Enjaymo

Efectele Enjaymo vor fi reduse după încheierea tratamentului. Dacă încetați administrarea de Enjaymo, medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă apar semne și simptome de BAR. Simptomele sunt cauzate de distrugerea celulelor roșii din sânge și pot include oboseală, dificultăți la respirație, bătăi rapide ale inimii sau urină închisă la culoare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat profesionistului din domeniul sănătății care vă administrează Enjaymo dacă observați orice semn de reacție alergică în timp ce sau la scurt timp după ce vi se administrează acest medicament. Semnele pot include:

- dificultăți la respirație sau la înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărimi severe la nivelul pielii, cu o erupție roșie sau cu apariția unor umflături
- senzație de leșin.

Dacă oricare dintre aceste simptome apare în timpul perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat.

Spuneți imediat profesionistului din domeniul sănătății care vă administrează Enjaymo dacă observați orice semn de reacție alergică în timp ce vi se administrează acest medicament.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane). Semnele pot include:

- greață
- senzație de înroșire
- durere de cap
- dificultăți la respirație
- bătăi rapide ale inimii.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă aveți simptome sau semne ale unei infecții, cum ar fi:

- febră cu sau fără erupție pe piele, frisoane, simptome asemănătoare gripei, tuse/dificultăți la respirație, durere de cap însoțită de greață, vărsături, înțepenire a gâtului, înțepenire a spatelui, confuzie, sensibilitate a ochilor la lumină, durere în timpul urinării sau urinare mai frecventă.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei dacă aveți oricare dintre următoarele alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- tensiune arterială mare
- circulație precară a sângelui, cu modificare a culorii pielii la nivelul mâinilor și picioarelor ca răspuns la frig și stres (sindrom Raynaud, acrocianoză)
- durere de burtă
- greață

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacție asociată perfuziei
- febră
- senzație de frig
- amețeli
- aură
- tensiune arterială mică
- diaree
- disconfort la nivelul stomacului
- ulceratie la nivelul gurii (afte)
- disconfort la nivelul pieptului
- mâncărime

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). * Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enjaymo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Enjaymo nu trebuie aruncat pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul din domeniul sănătății este responsabil pentru eliminarea corectă a oricărui produs neutilizat. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Enjaymo

- Substanța activă este sutimlimab. Fiecare flacon cu 22 ml soluție conține sutimlimab 1100 mg.
- Celelalte componente sunt polisorbata 80 (E 433), clorură de sodiu, fosfat de sodiu dibazic (E339), fosfat de sodiu monobazic (E 339) și apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (vezi pct. 2 „Enjaymo conține sodiu”).

Cum arată Enjaymo și conținutul ambalajului

Enjaymo este o soluție perfuzabilă opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, practic fără particule. Fiecare ambalaj conține 1 sau 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Franța

Fabricantul

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstr. 50

Frankfurt am Main, 65926

Germania

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Franța

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pregătire

Enjaymo este furnizat sub formă de soluție într-un flacon cu doză unică și trebuie preparat de un profesionist din domeniul sănătății utilizând o tehnică aseptică.

1. Se scoate Enjaymo din frigider. Pentru a minimiza formarea de spumă, nu se va agita.
2. Înainte de administrare, se vor inspecta vizual flacoanele pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare. Soluția este un lichid opalescent și incolor până la ușor gălbui. A nu se administra dacă sunt modificări de culoare sau dacă sunt prezente alte particule străine.
3. Se extrage volumul calculat din numărul corespunzător de flacoane pe baza dozei recomandate (a se vedea Tabelul 1 de referință privind perfuzia) și se introduce într-o pungă de perfuzie goală. Se va arunca orice cantitate neutilizată rămasă în flacon.
4. Soluția preparată trebuie administrată imediat.

Administrare

1. Înainte de administrare, se va lăsa soluția perfuzabilă să ajungă la temperatura camerei (18°C-25°C). A se vedea Tabelul 1 pentru viteza de perfuzare. Perfuzia trebuie administrată în decurs de 1-2 ore, în funcție de greutatea corporală a pacientului. Se va administra perfuzia cu Enjaymo numai printr-un filtru de 0,22 microni cu membrană din polietersulfonă (PES). Se pot utiliza încălzitoare pentru perfuzie, a nu se depăși o temperatură de 40°C.
2. Cateterul de perfuzie și tubulatura trebuie umplute cu soluție de administrat imediat înainte de perfuzie și spălate imediat după finalizarea perfuziei cu o cantitate suficientă (aproximativ 20 ml) de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).
3. Nu s-au observat incompatibilități între soluția perfuzabilă Enjaymo și pungile de perfuzie fabricate din ftalat de bis(2-etilhexil) (DEHP) clorură de polivinil plastifiată (PVC), acetat de etil vinil (EVA) și poliolefină (PO); seturi de administrare fabricate din DEHP-PVC plastifiat, polipropilenă fără DEHP (PP) și polietilenă (PE) și adaptoare pentru flacon fabricate din policarbonat (PC) și acrilonitril-butadien-stiren (ABS).

Tabelul 1: Tabelul de referință privind administrarea perfuziei

Intervalul greutatei corporale	Doză (mg)	Numărul de flacoane necesare	Volum (ml)	Viteza maximă de perfuzare
Mai mare sau egală cu 39 kg până la mai puțin de 75 kg	6500	6	130	130 ml/oră
75 kg sau mai mare	7500	7	150	150 ml/oră

Condiții de păstrare*Flacoane nedeschise*

- A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Păstrarea medicamentului după deschidere

- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 16 ore la 18°C până la 25°C sau timp de 72 de ore la 2°C până la 8°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.
- Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de administrare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși mai mult de 24 de ore la 2°C până la 8°C sau 8 ore la temperatura camerei, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului și acumularea în punga de perfuzie a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Administrarea perfuziei la domiciliu

Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

Decizia de a lua în considerare administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se bazeze pe caracteristicile clinice și pe nevoile individuale ale pacientului. Tranziția administrării perfuziei dintr-o unitate clinică la administrarea la domiciliu include asigurarea faptului că există o infrastructură și resurse adecvate și că se realizează în concordanță cu recomandările medicului curant. Administrarea perfuziei cu Enjaymo la domiciliu poate fi luată în considerare pentru pacienții care au tolerat bine perfuzia într-o unitate clinică și care nu au avut reacții asociate perfuziei. Comorbiditățile subiacente ale pacientului și capacitatea de a respecta cerințele administrării perfuziei la domiciliu trebuie luate în considerare la evaluarea eligibilității pacientului pentru administrarea perfuziei la domiciliu. În plus, trebuie luate în considerare următoarele criterii:

- Pacientul nu trebuie să aibă o afecțiune curentă concomitentă care, în opinia medicului, poate expune pacientul la un risc mai mare atunci când i se administrează o perfuzie la domiciliu decât în cadrul clinicii. Trebuie efectuată o evaluare cuprinzătoare înainte de inițierea administrării perfuziei la domiciliu, pentru a se asigura faptul că pacientul este stabil din punct de vedere medical.
- Pacientului trebuie să i se fi administrat cu succes perfuzii cu Enjaymo timp de cel puțin trei luni într-un mediu clinic (spital sau ambulator), sub supravegherea unui medic sau profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu BAR.
- Pacientul trebuie să fie dispus și capabil să respecte procedurile administrării perfuziei la domiciliu și recomandările medicului curant sau ale profesionistului din domeniul sănătății.
- Profesionistul din domeniul sănătății care administrează perfuzia la domiciliu trebuie să fie disponibil în permanență în timpul administrării perfuziei la domiciliu și timp de cel puțin 1 oră după perfuzie.

Dacă pacientul prezintă reacții adverse în timpul administrării perfuziei la domiciliu, procesul de perfuzare trebuie oprit imediat, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat și trebuie notificat medicul curant. În astfel de cazuri, medicul curant trebuie să decidă dacă se vor administra perfuzii ulterioare, iar dacă da, în ce măsură perfuziile trebuie administrate într-un spital sau într-un regim ambulatoriu.