

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Enjaymo 50 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg sutimlimaba*.

Ena viala vsebuje 1100 mg sutimlimaba v 22 ml.

* Sutimlimab je imunoglobulinsko G4 (IgG4) monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 3,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje (infuzija)

Opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina, ki je brez vidnih delcev, s pH približno 6,1 in osmolalnostjo 268 - 312 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enjaymo je indicirano za zdravljenje hemolitične anemije pri odraslih bolnikih z boleznijo hladnih aglutininov (BHA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Enjaymo mora dati zdravstveni delavec pod nadzorstvom zdravnika, ki ima izkušnje z vodenjem bolnikov s hematološkimi boleznimi.

Odmerjanje

Bolniki morajo biti cepljeni v skladu z najnovejšimi lokalnimi priporočili, veljavnimi za bolnike s trajnimi pomanjkanji komplementa (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni odmerki temelji na telesni masi. Za bolnike s telesno maso od 39 kg do manj kot 75 kg je priporočeni odmerek 6500 mg, za bolnike s telesno maso 75 kg ali več pa 7500 mg. Zdravilo Enjaymo je treba dajati intravensko, prva dva tedna vsak teden, pozneje na dva tedna. Zdravilo Enjaymo je treba dajati ob času, priporočenem po shemi odmerjanja, ali v intervalu dveh dni okrog tega časa (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Enjaymo je namenjeno le za neprekinjeno uporabo kot kronično zdravljenje, razen če je prenehanje zdravljenja z njim klinično indicirano.

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka je treba izpuščeni odmerek uporabiti čim prej. Če je od zadnjega odmerka minilo že več kot 17 dni, je treba zdravljenje znova začeti z uporabo enkrat na teden prva dva tedna in nato na dva tedna.

Posebne populacije

Starejše osebe

Bolnikom z BHA, starim 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Enjaymo pri otrocih v starosti < 18 let nima pomembne uporabe za zdravljenje BHA.

Način uporabe

Zdravilo Enjaymo je namenjeno samo za intravensko infundiranje. Ne sme se ga injicirati z intravenskim vbizganjem ali v bolusu. Za navodila za pripravo in dajanje glejte poglavje 6.6.

Po pripravi je treba raztopino za infundiranje zdravila Enjaymo dati intravensko s hitrostjo infundiranja, prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1. Referenčna preglednica za infundiranje

Razpon telesne mase	Odmerek (mg)	Število potrebnih vial	Volumen (ml)	Največja hitrost infundiranja
39 kg ali več in do manj kot 75 kg	6500	6	130	130 ml/uro
75 kg ali več	7500	7	150	150 ml/uro

Bolniki s kardiovaskularno boleznijo lahko infuzijo prejmejo v 120 minutah.

Če se med dajanjem zdravila Enjaymo pojavi kakšen neželen učinek, je treba infundiranje po zdravnikovi presoji upočasniti ali prekiniti. V primeru preobčutljivostne reakcije prenehajte z dajanjem zdravila Enjaymo in začnite ustrezno zdravljenje. Po dokončani prvi infuziji je treba bolnika vsaj 2 uri nadzorovati glede znakov ali simptomov infuzijske in/ali preobčutljivostne reakcije. Po dokončanih nadaljnjih infuzijah je treba bolnika glede znakov in simptomov infuzijske reakcije nadzorovati 1 uro.

Infundiranje doma

Infundiranje na domu mora izvajati zdravstveni delavec.

Odločitev za infundiranje doma mora temeljiti na individualnih kliničnih značilnostih bolnika in njegovih individualnih potrebah. Prehod z infundiranja v klinični ustanovi na infundiranje doma mora vključevati zagotovitev dostopnosti ustrezne infrastrukture in virov, ki so v skladu z navodili lečečega zdravnika. Infundiranje zdravila Enjaymo doma pride v poštev za bolnike, ki so infundiranje v klinični ustanovi dobro prenašali in niso imeli z infundiranjem povezanih reakcij. Pri vrednotenju bolnikove primernosti za prejemanje infuzij doma je treba upoštevati njegove pridružene bolezni in njegovo

sposobnost za upoštevanje zahtev, povezanih z infundiranjem v domačem okolju. Poleg tega je treba upoštevati naslednja merila:

- Bolnik ne sme imeti nobenih sočasnih stanj, ki bi po zdravnikovi presoji v primeru infundiranja doma lahko povečale bolnikovo tveganje v primerjavi z infundiranjem v kliničnem okolju. Pred začetkom infundiranja doma je treba opraviti izčrpno ovrednotenje in zagotoviti, da je bolnik zdravstveno stabilen.
- Bolnik je moral uspešno vsaj tri mesece prejemati infuzijo zdravila Enjaymo v kliničnem okolju (bolnišničnem ali ambulantnem) pod nadzorstvom zdravnika ali izvajalca zdravstvene oskrbe, ki ima izkušnje z vodenjem bolnikov z BHA.
- Bolnik mora biti voljan in sposoben upoštevati postopke infundiranja v domačem okolju ter priporočila lečečega zdravnika ali izvajalca zdravstvene oskrbe.
- Zdravstveni delavec, ki bolniku daje infuzijo doma, mora biti na voljo ves čas infundiranja v domačem okolju in vsaj še 1 uro po infundiranju.

Če se bolniku med infundiranjem doma pojavijo neželeni učinki, je treba postopek infundiranja takoj prekiniti, uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4) in obvestiti lečečega zdravnika. V takšnih primerih mora lečeči zdravnik presoditi, ali naj bolnik prejme nadaljnje infuzije; če se odloči za nadaljevanje infuzij, mora odločiti tudi, ali jih je treba dajati v bolnišnici ali v nadzorovani ambulantni oskrbi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Zdravilo Enjaymo deluje na klasično pot komplementa in s specifično vezavo na komplementno beljakovinsko komponento 1, podkomponento s (C1s), prepreči cepitev komplementne beljakovine C4. Čeprav lektinske in alternativne poti niso prizadete, so bolniki lahko bolj dovzetni za resne okužbe, zlasti okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, kot so *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*. Bolniki morajo cepljenje proti inkapsuliranim bakterijami opraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enjaymo, glejte "Cepljenja", spodaj.

V kliničnih študijah pri BHA so pri bolnikih, ki so prejemali zdravljenje z zdravilom Enjaymo poročali o resnih okužbah, vključno s sepsa (glejte poglavje 4.8). Zdravila Enjaymo se ne sme uvesti bolnikom z aktivnimi, resnimi okužbami. Bolnike je treba nadzorovati glede zgodnjih znakov in simptomov okužb in jim naročiti, da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če bi se taki simptomi pojavili.

Bolniki z virusnim hepatitisom in HIV so bili izključeni iz kliničnih študij. Pred zdravljenjem in med njim morajo bolniki zdravnika obvestiti, če jim postavijo diagnozo hepatitisa B, hepatitisa C ali okužbe s HIV. Bodite previdni pri zdravljenju bolnikov, ki imajo v anamnezi okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali virusom HIV.

Cepljenja

Bolnike cepite v skladu z najnovejšimi lokalnimi priporočili, ki veljajo za bolnike s trajnimi pomanjkanji komplementa, vključno s cepivi proti meningokokom in streptokokom. Bolnike ponovno cepite v skladu z lokalnimi priporočili.

Bolnike, ki v preteklosti niso bili cepljeni proti inkapsuliranim bakterijami, cepite vsaj 2 tedna pred prvim odmerkom zdravila Enjaymo. Če bolnik, ki ni bil cepljen, nujno potrebuje zdravljenje z zdravilom Enjaymo, naj cepivo/cepiva dobi čim prej. Koristi in tveganja antibiotične profilakse za preprečevanje okužb pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Enjaymo, niso ugotovljeni.

Preobčutljivostne reakcije

Tako kot druga beljakovinska zdravila lahko tudi uporaba zdravila Enjaymo povzroči preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. V kliničnih študijah z zdravilom Enjaymo niso opazili resnih preobčutljivostnih reakcij. Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije, prenehajte uporabljati zdravilo Enjaymo in začnite ustrezno zdravljenje.

Z infundiranjem povezane reakcije

Uporaba zdravila Enjaymo lahko povzroči z infundiranjem povezane reakcije, in sicer med infundiranjem ali takoj po njem (glejte poglavje 4.8). Bolnike je potrebno nadzirati glede reakcij, povezanih z infundiranjem. Če se takšna reakcija pojavi, je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Sistemiški eritematozni lupus (SLE)

Osebe z dednim klasičnim pomanjkanjem komplementa imajo večje tveganje za razvoj SLE. Bolniki s SLE so bili izključeni iz kliničnih študij z zdravilom Enjaymo. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Enjaymo, je treba nadzorovati glede znakov in simptomov SLE ter jih ustrezno oceniti. Pri bolnikih s SLE oziroma bolnikih, ki se jim pojavijo znaki in simptomi SLE, je treba zdravilo Enjaymo uporabljati previdno.

Spremljanje manifestacij BHA po prenehanju uporabe zdravila Enjaymo

Učinki na hemolizo se zmanjšajo po koncu zdravljenja. Zato je treba bolnike v primeru prenehanja zdravljenja nadzirati glede znakov in simptomov hemolize.

Natrij

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml oziroma 77 mg natrija na vialo, kar je enako 3,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Zdravilo Enjaymo je rekombinantna humana beljakovina, zato s citokromom P450 posredovana medsebojna delovanja zdravil niso verjetna.

Medsebojno delovanje sutimlimaba s substrati CYP ni raziskano. Toda je sutimlimab pri bolnikih znižal raven vnetnih citokinov, kakršen je IL-6, za katerega je znano, da zavira izražanje določenih jetrnih encimov CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4). Zato je v primeru uvedbe ali prenehanja zdravljenja s sutimlimabom potrebna previdnost pri bolnikih, ki prejemajo tudi substrate CYP450 3A4, 1A2, 2C9 ali 2C19, zlasti tiste z ozkim terapevtskim indeksom (kot so varfarin, karbamazepin, fenitoin in teofilin), odmerke pa je treba prilagoditi, če je to potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sutimlimaba pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Znano je, da človeška protitelesa IgG prehajajo skozi placentno pregrado, zato obstaja možnost za prenos sutimlimaba od matere k razvijajočemu se plodu.

Iz previdnosti se je uporabi sutimlimaba med nosečnostjo bolje izogniti. Sutimlimab naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če je jasno indiciran.

Dojenje

Znano je, da se človeški IgG izločajo v materino mleko prvih nekaj dni po rojstvu, a se njihova koncentracija kmalu potem zmanjša na nizko. Tveganja za dojenega otroka med tem kratkim obdobjem tako ni mogoče izključiti. Ni znano, ali se sutimlumab/presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje/prekinitev zdravljenja z sutimlimabom, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinkov sutimlimaba na plodnost samcev in samic pri živalih niso raziskali. V študijah ponavljajočih se odmerkov sutimlimaba z izpostavljenostmi do približno 4-kratnega priporočenega odmerka za človeka, pri javanskih makakih niso opazili učinkov na reproduktivne organe.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Enjaymo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželeni učinki zdravila Enjaymo, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah CADENZA in CARDINAL, so bili glavobol, hipertenzija, okužba sečil, okužba zgornjih dihal, nazofaringitis, navzea, bolečine v trebuhu, z infundiranjem povezane reakcije in cianoza (poročana kot akrocianoza).

Seznam neželenih učinkov

Ocena varnosti zdravila Enjaymo pri bolnikih z BHA je temeljila predvsem na podatkih 66 bolnikov, ki so sodelovali v randomizirani, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (CADENZA) in na odprtem preskušanju z eno samo skupino (CARDINAL).

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah CADENZA in CARDINAL; prikazani so po organskih sistemih in pogostnosti, upošteva je naslednje kategorije: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov v študijah CADENZA in CARDINAL

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni	Bolezni sečil Cistitis Okužba zgornjih dihal ^a Nazofaringitis ^b Gastroenteritis Rinitis	Okužbe spodnjih dihal ^c Urosepsa Okužba sečil z Echerichio Bakterijska okužba sečil Bakterijski cistitis Herpes na ustnicah Viremija s Herpes simplex Herpes zoster Herpes simplex
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Pireksija ^f Občutek mrazenja ^f Z infundiranjem povezana reakcija ^f

Bolezni živčevja	Glavobol	Avra ^f Vrtoglavica ^{f*}
Žilne bolezni	Hipertenzija ^d Cianoza (poročana kot akrocianoza) Raynaudov fenomen	Hipotenzija ^{f*} Stresna kardiomiopatija ^f
Bolezni prebavil	Bolečina v trebuhu ^e Navzea	Diareja ^f Dispepsija ^f Aftozni ulkus ^f
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Neprijeten občutek v prsih ^{f*}
Bolezni kože in podkožja		Pruritus ^{f*}

^a**Okužba zgornjih dihal:** vključuje okužbe zgornjih dihal, bronhitis in virusne okužbe zgornjih dihal

^b**Nazofaringitis:** nazofaringitis, faringitis

^c**Okužba spodnjih dihal:** pljučnica zaradi Klebsielle, pljučnica zaradi COVID-19, okužba spodnjih dihal, virusna okužba dihal, okužba dihal, pljučnica

^d**Hipertenzija:** hipertenzija, zvišan krvni tlak, esencialna hipertenzija, hipertenzivna kriza, hipertenzija bele halje

^e**Bolečine v trebuhu:** bolečine v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha, bolečine v zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha

^f**Z infundiranjem povezana reakcija:** vse so se pojavile v 24 urah po začetku infundiranja zdravila Enjaymo. *Dogodki, ki so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami so navedeni v preglednici.

Resne okužbe

Med 66 bolniki, ki so sodelovali v študijah CADENZA in CARDINAL, so o resnih okužbah poročali pri 10 (15,2 %) bolnikih. Resne okužbe, našteje v preglednici neželenih učinkov zdravila (NUZ), vključujejo okužbo dihal [pljučnica zaradi Klebsielle (n = 1), okužba dihal (n = 1), pljučnica zaradi COVID-19 (n = 1)], okužbo sečil [urospesa (n = 1), okužba sečil (n = 1), bakterijska okužba sečil (n = 1)], okužbo s Hepres zoster (n = 1). Pri enem bolniku je bil sutimlimab opuščen, zaradi resne pljučnice zaradi Klebsielle s smrtnim izidom. O drugih primerih okužb s smrtnim izidom niso poročali. Za informacije o priporočilih za cepljenje proti resnim okužbam ter nadzor za odkrivanje zgodnjih znakov in simptomov okužb glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Imunogenost sutimlimaba so pri bolnikih z BHA ocenili v študijah CARDINAL in CADENZA ob izhodišču, med obdobjem zdravljenja in ob koncu zdravljenja (26. teden). Med zdravljenjem nastala protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies) so se pojavila pri 2 od 24 bolnikov (8,3 %), ki so bili vključeni v študijo CARDINAL in so prejeli vsaj en odmerek sutimlimaba. V študiji CADENZA so se med zdravljenjem nastala protitelesa proti zdravilu pojavila pri 6 od 42 bolnikov (14,3 %), ki so prejeli sutimlimab. Ta ADA so bila prehodne narave, njihov titer je bil nizek in niso bila povezana s spremembami v farmakokinetičnem profilu, kliničnega odziva ali neželenih učinkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba infundiranje takoj prekiniti, priporočljivo je natančno nadziranje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, inhibitorji komplementa, oznaka ATC: L04AJ04

Mehanizem delovanja

Sutimlimab je monoklonsko protitelo IgG podskupine 4 (IgG4), ki zavre klasično pot komplementa in se specifično veže na komplementno beljakovinsko komponento 1, podkomponento s (C1s), serinsko proteazo, ki cepi C4. Sutimlimab ne zave delovanja lektinske in alternativnih poti komplementa. Zavrtje klasične poti komplementa na ravni C1s prepreči odlaganje komplementnih opsoninov na površino eritrocitov. Tako pri bolnikih z BHA zavre hemolizo, prepreči nastajanje provnetnih anafilatoksinov C3a in C5a ter terminalnega komplementnega kompleksa C5b-9.

Klinična učinkovitost in varnost

Več kot 90-odstotno zavrtje poti komplementa so opažali po prvi infuziji zdravila Enjaymo, ravni C4 pa so se pri bolnikih z BHA povratile na normalno raven (0,2 g/l) v enem tednu po prvem odmerku zdravila Enjaymo.

Varnost in učinkovitost zdravila Enjaymo pri bolnikih z boleznijo hladnih aglutininov (BHA) so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (CADENZA) pri 42 bolnikih (n = 22 prejemnikov zdravila Enjaymo in n = 20 prejemnikov placeba) ter v odprti študiji 3. faze z eno samo skupino (CARDINAL) pri 24 bolnikih v trajanju 26 tednov. Po dokončanju šestmesečnega obdobja zdravljenja (del A) so bolniki v obeh študijah še naprej prejeli zdravilo Enjaymo med dolgoročnim obdobjem spremljanja varnosti in trajnosti odziva (del B) dodatnih 12 mesecev (v študiji CADENZA) oziroma 24 mesecev (študija CARDINAL) po tem, ko je zadnji bolnik dokončal del A. Obe študiji sta vključevali 9-tedensko spremljanje po zadnjem odmerku zdravila Enjaymo. Ključni merili primernosti sta bili izhodiščna koncentracija hemoglobina (Hb) ≤ 10 g/dl in aktivna hemoliza s koncentracijo bilirubina nad normalnim referenčnim območjem. Bolniki s sindromom hladnih aglutininov (SHA) so bili izključeni. Bolniki v študiji CADENZA v anamnezi niso imeli nobene transfuzije krvi v 6 mesecih oziroma ne več kot ene transfuzije krvi v 12 mesecih pred vključitvijo v študijo, bolniki v študiji CARDINAL pa so imeli v anamnezi vsaj eno dokumentirano transfuzijo krvi v 6 mesecih pred vključitvijo v študijo. Bolniki s telesno maso od 39 do < 75 kg so prejeli 6500 mg, bolniki s telesno maso ≥ 75 kg pa 7500 mg zdravila Enjaymo intravensko v 60 minutah na 0. dan, 7. dan in nato na vsakih 14 dni. Glavne izhodiščne značilnosti populacije v preskušanju so povzete v preglednici 3, spodaj.

Preglednica 3. Izhodiščne značilnosti bolnikov, vključenih v klinične študije

Parameter	Statistika	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Zdravilo Enjaymo N = 22	Zdravilo Enjaymo N = 24
Starost	Povprečje	68,2	65,3	71,3
	Min, Maks	51, 83	46, 88	55, 85

Parameter	Statistika	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Zdravilo Enjaymo N = 22	Zdravilo Enjaymo N = 24
Spol				
Moški	n (%)	4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Ženske		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Telesna masa	Povprečje, kg	64,9	66,8	67,8
	Min, Maks	48, 95	39, 100	40, 112
Hemoglobin	Povprečje, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (celokupni)*	μmol/l	35,77 (1,75 X ZMN)	41,17 (2 X ZMN)	53,26 (2,6 X ZMN†)
Anamneza transfuzije	Povprečno število transfuzij (razpon)	0	0	3,2 (1, 19)
V zadnjih 6 mesecih		0	0,14 (0, 1)	4,8 (1, 23)
V zadnjih 12 mesecih				
Lestvica utrujenosti FACIT†	Povprečje	32,99	31,67	32,5

*N = 21 v preskušanju CARDINAL; placebo N = 18 in zdravilo Enjaymo N = 20 v preskušanju CADENZA za podatke o bilirubinu, izključujoč bolnike, ki so imeli pozitiven izvid testiranja za Gilbertov sindrom ali izvida takšnega testiranja niso imeli.

†ZMN: zgornja meja normale, FACIT: lestvica Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (utrujenost po FACIT je merjena na lestvici od 0 (najhujša utrujenost) do 52 (brez utrujenosti)).

Študija CADENZA

Dvainštirideset bolnikov je bilo randomiziranih ali na prejetje zdravila Enjaymo (N = 22) ali placebo (N = 20) do 25. tedna.

Ocena učinkovitosti je temeljila na deležu bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek: zvišanje koncentracije Hb za $\geq 1,5$ g/dl ob času ocene zdravljenja (povprečna vrednost 23., 25. in 26. teden), brez transfuzije krvi od 5. do 26. tedna in brez zdravljenja BHA, ki bi presegalo po protokolu dovoljeno zdravljenje, od 5. do 26. tedna. Bolnik je prejel transfuzijo krvi, če je dosegel naslednji mejni vrednosti hemoglobina: Hb < 7 g/dl ali Hb < 9 g/dl s simptomi. Prepovedano zdravljenje je obsegalo rituksimab sam ali v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili.

Učinkovitost so dodatno ocenili na podlagi naslednjih dveh sekundarnih opazovanih dogodkov: na podlagi vpliva zdravila Enjaymo na povprečno spremembo Hb v primerjavi z izhodiščem in ocene utrujenosti po FACIT (FACIT-fatigue) za ovrednotenje spremembe v kakovosti življenja. Dodatni sekundarni opazovani dogodki so bili: laboratorijska merila hemolize, vključno s povprečno

spremembo celokupnega bilirubina v primerjavi z izhodiščem. Zbrani podporni podatki o učinkovitosti so vključevali uporabo transfuzij po petih tednih zdravljenja.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednicah 4 in 5 spodaj.

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z BHA v študiji CADENZA – Del A

Parameter	Statistika	Placebo N = 20	Zdravilo Enjaymo N = 22	Terapevtski učinek
Odziven bolnik^a	% (95-% IZ) Razmerje obetov (95-% IZ) Vrednost p	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) < 0,001
Hemoglobin	Povprečna sprememba od izhodišča (povprečje po mNK [†]), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % IZ povprečja po mNK	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	Vrednost p			< 0,001
Povprečno število transfuzij (od 5. do 26. tedna)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NI
Lestvica utrujenosti FACIT[†]	Povprečje	33,66	43,15	
	Povprečna sprememba od izhodišča (povprečje po mNK [†])	1,91	10,83	8,93
	95-% IZ povprečja po mNK	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	Vrednost p			< 0,001
Celokupni bilirubin[*]	Povprečje, μmol/l	33,95	12,12	
	Povprečna sprememba od izhodišča	-1,83	-22,13	NI

Parameter	Statistika	Placebo N = 20	Zdravilo Enjaymo N = 22	Terapevtski učinek
	Število bolnikov, ki se jim je stanje normaliziralo (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

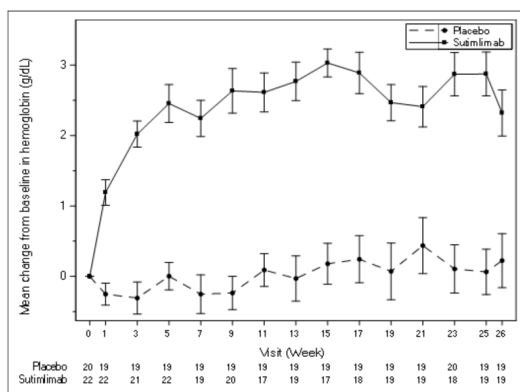
^aKot odziven je bil opredeljen bolnik, ki se mu je koncentracija Hb od izhodišča do časa ocene zdravljenja zvišala za $\geq 1,5$ g/dl (povprečna vrednost 23., 25. in 26. teden), ni prejel transfuzije krvi od 5. do 26. tedna ter od 5. do 26. tedna ni prejemal zdravljenja za BHA, ki bi presegalo po protokolu dovoljeno zdravljenje.

*N = 18 za placebo in N = 17 za zdravilo Enjaymo za podatke o bilirubinu, izključujoč bolnike, ki so imeli pozitiven izvid testiranja za Gilbertov sindrom ali izvida takšnega testiranja niso imeli.

†mNK = metoda najmanjših kvadratov, FACIT = lestvica Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, NI = ni izračunano.

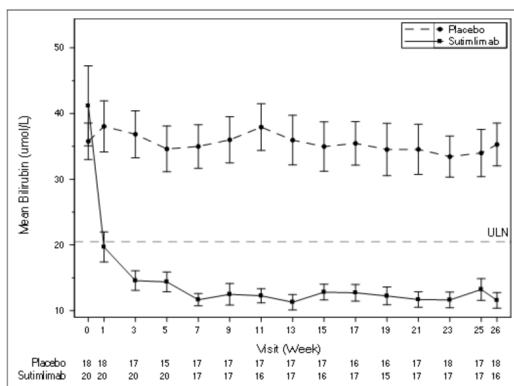
Povprečna sprememba hemoglobina (Hb) od izhodišča je prikazana na sliki 1, spodaj.

Slika 1. Študija CADENZA dela A: prikaz povprečne spremembe hemoglobina od izhodišča (g/dl) (+/- std. napaka) glede na obisk



Povprečne vrednosti bilirubina po posameznih obiskih so prikazane na sliki 2, spodaj.

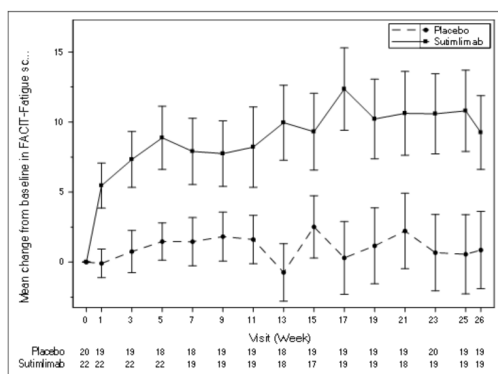
Slika 2. Študija CADENZA dela A: prikaz povprečne koncentracije bilirubina ($\mu\text{mol/l}$) (+/- std. napaka) po obiskih (izključujoč preiskovance s pozitivnim ali neznanim izvidom testiranja za Gilbertov sindrom)



Z zdravjem povezana kakovost življenja

V delu A so povečanje povprečne ocene FACIT-utrujenost (FACIT-fatigue) prikazane na sliki 3, spodaj.

Slika 3. Študija CADENZA: prikaz povprečne spremembe ocene utrujenosti po FACIT (std. napaka) po obiskih – opaženo – celotni nabor za analizo



V delu B se je povprečna koncentracija hemoglobina ohranila na > 11 g/dl in opažali so trajno normalizacijo povprečne koncentracije bilirubina, kar kaže na trajno zmanjšanje hemolize. Izboljšanja ocene utrujenosti FACIT-Fatigue, opažena v delu A, so se ohranila.

Po zadnjem odmerku zdravila Enjaymo v študiji so opažali znake in simptome ponovne hemolize. Povprečni hemoglobin se je devet tednov po zadnjem odmerku v delu B znižal za 2,41 g/dl, standardni odklon (std. odklon) 2,21, in povprečni bilirubin se je zvišal za 21,80 μ mol/l (std. odklon: 18,14) v primerjavi z zadnjima razpoložljivima vrednostima med zdravljenjem. Povprečna ocena utrujenosti FACIT-Fatigue se je vrnila skoraj na izhodiščno raven, 31,29, povprečna sprememba SD od izhodišča je bila -1,40 (11,48).

Študija CARDINAL

Štiriindvajset bolnikov je zdravilo Enjaymo prejelo do 25. tedna.

Ocena učinkovitosti je temeljila na deležu bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek: zvišanje koncentracije Hb za ≥ 2 g/dl ali koncentracijo Hb ≥ 12 g/dl ob času ocene zdravljenja (povprečna vrednost 23., 25. in 26. teden), brez transfuzije krvi od 5. do 26. tedna in brez zdravljenja BHA, ki bi presegalo po protokolu dovoljeno zdravljenje, od 5. do 26. tedna. Bolnik je prejel transfuzijo krvi, če je dosegel naslednji mejni vrednosti hemoglobina: Hb < 7 g/dl ali Hb < 9 g/dl s simptomi. Prepovedano zdravljenje je obsegalo rituksimab sam ali v kombinaciji s citotoksičnimi zdravili.

Učinkovitost so dodatno ocenili na podlagi naslednjih sekundarnih opazovanih dogodkov: na podlagi vpliva zdravila Enjaymo na Hb in laboratorijska merila hemolize, vključno s povprečno spremembo celokupnega bilirubina od izhodišča. Sprememba kakovosti življenja je bila ocenjena kot sekundarni opazovani dogodek, in sicer s povprečno spremembo ocene utrujenosti po FACIT od izhodišča. Zbrani podporni podatki o učinkovitosti so vključevali uporabo transfuzij po petih tednih zdravljenja.

Preglednica 5 prikazuje rezultate učinkovitosti pri bolnikih z BHA v študiji CARDINAL.

Preglednica 5. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z BHA v študiji CARDINAL – Del A

Parameter	Statistika	ZDRAVILO ENJAYMO N = 24
Odziven bolnik ^a	n (%)	13 (54)

Parameter	Statistika	ZDRAVILO ENJAYMO N = 24
Hemoglobin	Povprečna sprememba od izhodišča (povprečje po mNK [†]), g/dl 95-% IZ povprečja po mNK	2,60 (0,74; 4,46)
Povprečno število transfuzij (od 5. do 26. tedna)	n	0,9
Celokupni bilirubin*	Povprečje, µmol/l Povprečna sprememba od izhodišča (povprečje po mNK [†]) Število bolnikov, ki se jim je stanje normaliziralo (%)	15,48 (0,76 × ZMN [†]) -38,18 13 (54,2)
Lestvica utrujenosti FACIT[†]	Povprečje Povprečna sprememba od izhodišča (povprečje po mNK [†]) 95-% IZ povprečja po mNK	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aKot odziven je bil opredeljen bolnik, ki se mu je do časa ocene zdravljenja koncentracija Hb od izhodišča zvišala za ≥ 2 g/dl ali je imel Hb ≥ 12 g/dl (povprečna vrednost 23., 25. in 26. teden), ni prejel transfuzije krvi od 5. do 26. tedna ter od 5. do 26. tedna ni prejemal zdravljenja za BHA, ki bi presegalo po protokolu dovoljeno zdravljenje.

*N = 21 za podatke o bilirubinu, izključujoč bolnike z Gilbertovim sindromom

[†]mNK: metoda najmanjših kvadratov, ZMN: zgornja meja normale, FACIT: lestvica Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

V delu B se je povprečna koncentracija hemoglobina ohranila na > 11 g/dl in opažali so trajno normalizacijo povprečne koncentracije bilirubina, kar kaže na trajno zmanjšanje hemolize.

Po zadnjem odmerku zdravila Enjaymo v študiji so opažali znake in simptome ponovne hemolize. Povprečni hemoglobin se je devet tednov po zadnjem odmerku v delu B znižal za 2,28 g/dl (std. odklon: 1,80) in povprečni bilirubin se je zvišal za 24,27 µmol/l (std. odklon: 13,51) v primerjavi z zadnjima razpoložljivima vrednostima med zdravljenjem. Povprečna ocena utrujenosti FACIT-Fatigue se je vrnila proti izhodiščni vrednosti, povprečna sprememba SD od izhodiščne vrednosti pred zdravljenjem je bila 1,05 (8,15).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila (EMA) je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Enjaymo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje primarne bolezni hladnih aglutininov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejša populacija

Večina bolnikov (43/66; 65 %), vključenih v klinične študije z zdravilom Enjaymo za BHA, je bila stara 65 let ali več. Klinične izkušnje, o katerih so poročali, niso pokazale nobenih razlik v odzivu med bolniki, starejšimi od 65 let, in mlajšimi bolniki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko sutimlimaba so raziskali pri 24 bolnikih (CARDINAL) oziroma 42 bolnikih (CADENZA). Študiji sta zajeli 51 bolnikov, zdravljenih s 6500 mg, in 15 bolnikov, zdravljenih s 7500

mg skladno s priporočeno odmernostjo. Celotne izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja ob predlagani shemi odmerjanja so prikazane v preglednici 6.

Preglednica 6. Povprečna parametra izpostavljenosti (std. odklon) v stanju dinamičnega ravnovesja

Študiji CARDINAL in CADENZA	Odmerek (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg h/ml)*
Povprečje (std. odklon)	6500 (n = 51)	1397 (721)	697449 (256234)
	7500 (n = 15)	1107 (661)	576017 (253776)

* Okrajšave: AUC_{ss} = površina pod krivuljo med 2 zaporednima odmerkoma po doseženem stanju dinamičnega ravnovesja, C_{min} = najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja, opredeljeno kot 1 uro pred uporabo naslednjega odmerka.

Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo do 7. tedna po začetku zdravljenja s sutimlimabom, pri čemer je bilo razmerje kopičenja manjše od 2.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil pri bolnikih z BHA v centralnem in perifernem razdelku približno 5,8 l.

Biotransformacija

Sutimlimab je beljakovina. Splošno znano je, da se protitelesa presnovijo z razgradnjo v majhne peptide in posamezne aminokisline.

Izločanje

Eliminacijski razpolovni čas je odvisen od plazemske koncentracije. Terminalni eliminacijski razpolovni čas sutimlimaba v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi celokupnega očistka (linearni in nelinearni očistek) je 16 dni.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratnih odmerkih se je očistek sutimlimaba uvodoma strmo zmanjšal pri odmerkih, manjših od 30 mg/g (~ 2 g), pri odmerkih od 60 do 100 mg/kg sutimlimaba pa je postal neodvisen od odmerka.

Posebne populacije

Klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki sutimlimaba glede na spol, starost, okvaro jeter ali okvaro ledvic, niso opazili. Raven izpostavljenosti (C_{max}, C_{min} in AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja je bila ocenjena na podlagi odmerkov 6500 mg (< 75 kg) in 7500 mg (≥ 75 kg), uporabljenih na 0. in 7. dan ter nato vsakih 14 dni. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala podobne parametre izpostavljenosti med spoloma (101 udeležencev in 95 udeleženk).

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala podobne parametre izpostavljenosti med rasami udeležencev (94 belcev, 10 črncev, 42 Azijcev).

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sta na farmakokinetiko sutimlimaba vplivali telesna masa in etnična pripadnost (japonska v primerjavi z ne-japonsko). Pri udeležencih z večjo

telesno maso so opažali manjšo izpostavljenost. Na podlagi primerjave med študijami je bila AUC₀₋₁₆₈ sutimlimaba po 30 do 100 mg/kg pri japonskih udeležencih do 38 % višja kot pri ne-japonskih.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Koncentracija sutimlimaba nad 100 µg/ml je dosegla maksimalno zavrtnje poti komplementa. Predlagana shema odmerjanja je v stanju dinamičnega ravnovesja ustvarila ustrezno izpostavljenost sutimlimabu, da so bili doseženi klinično pomembni učinki na koncentracijo Hb, bilirubina in celotne ravni C4.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nadgrajena študija pre- in postnatalnega razvoja (ePPND – enhanced pre- and post-natal development) pri javanskih makakih ni razkrila dokazov o škodljivih razvojnih vplivih ob intravenski uporabi sutimlimaba med organogenezo in do poroda ob izpostavljenosti, ki je bila približno 2- do 3-kratnik AUC pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka. V študijah ponavljajočih se odmerkov sutimlimaba z izpostavljenostmi do približno 4-kratnega priporočenega odmerka za človeka pri javanskih makakih niso opažali učinkov na reproduktivne organe.

Študij za oceno karcinogenosti sutimlimaba na živalih niso izvedli.

Predklinični podatki na osnovi predkliničnih študij pri javanskih makakih niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Polisorbat 80 (E 433)
Natrijev klorid
Natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
Natrijev hidrogenfosfat (E 339)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala:

4 leti

Shranjevanje zdravila po odprtju:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 16 ur pri temperaturi od 18 °C do 25 °C in za 72 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur na sobni temperaturi, razen če je bilo odpiranje viala in dodajanje v infuzijsko vrečko opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C).
Shranjujte v originalni ovojnini z zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odpiranju vial zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

22 ml raztopine v viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma), zaporo (aluminij) in snemno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1 ali 6 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Enjaymo je na voljo kot raztopina v enodmerni viali in ga mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek mora biti opravljen z uporabo aseptične tehnike.

Priprava:

1. Zdravilo Enjaymo vzemite iz hladilnika. Zdravila Enjaymo ne stresajte, da boste čim bolj omejili penjenje.
2. Vial pred uporabo preglejte in se prepričajte, da ne vsebujejo vidnih delcev in da vsebina ni obarvana. Raztopina je opalescentna in brezbarvna do rumenkasta tekočina. Ne uporabite je, če je spremenjene barve ali so prisotni drugi tuji delci.
3. Izvlecite izračunani volumen iz ustreznega števila vial na podlagi priporočenega odmerka (glejte preglednico 1) in ga dajte v prazno infuzijsko vrečko. Neporabljeni preostali del v viali zavržite.
4. Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj. Za pogoje shranjevanja glejte poglavje 6.3.

Dajanje:

1. Pred dajanjem pustite, da se raztopina za infundiranje ogreje na sobno temperaturo (od 18 °C do 25 °C). Za hitrost infundiranja glejte preglednico 1, poglavje 4.2. Infuzijo je treba dati v 1 do 2 urah, odvisno od bolnikove telesne mase. Infundirajte samo skozi 0,22-mikronski filter s polietersulfonsko (PES) membrano. Uporabiti je mogoče infuzijske grelce, vendar temperatura ne sme preseči 40 °C.
2. Infuzijski kateter in sistem je treba neposredno pred infundiranjem napolniti z odmerno raztopino, takoj po dokončanem infundiranju pa ju je treba splakniti z zadostno količino (približno 20 ml) 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
3. Med raztopino za infundiranje zdravila Enjaymo ter infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida (PVC), plastificiranega z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP), etilvinil acetatom (EVA) in poliolefinom (PO), kompleti za apliciranje iz PVC, plastificiranega z DEHP, polipropilena (PP) in polietilena (PE) brez DEHP ter nastavki za vial iz polikarbonata (PC) ali akrilnitril-butadien-stirena (ABS) niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
Francija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/22/1687/001

EU/1/22/1687/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Enjaymo na trgu, poskrbeti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Enjaymo, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- Vodnik za zdravnika
- Vodnik za bolnika

Ti pripomočki bodo posredovali ključna varnostna sporočila o pomembnem ugotovljenem tveganju za resne okužbe in pomembnem možnem tveganju za meningokokne okužbe.

Za vodnik za zdravnike:

- Zdravnike poučite, da morajo biti bolniki pred uvedbo zdravila Enjaymo cepljeni (v skladu z najnovejšimi lokalnimi smernicami za cepljenje glede uporabe cepiv pri bolnikih s trajnimi pomanjkanji komplementa).
- Priporočite spremljanje med zdravljenjem za odkrivanje zgodnjih znakov in simptomov okužbe.
- Priporočite individualizirano svetovanje bolnikom.

Za vodnik za bolnike:

- Povečajte ozaveščenost o večjem tveganju za okužbe in o potrebi po cepljenju.
- Povečajte ozaveščenost o zgodnjih znakih in simptomih okužb in o potrebi, da bolnik nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se pojavijo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ZUNANJA ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Enjaymo 50 mg/ml raztopina za infundiranje
sutimlimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1100 mg sutimlimaba v 22 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbat 80, natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat, natrijev hidrogenfosfat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

50 mg/ml

1 viala

6 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**STIČNA NALEPKA: VIALA/STEKLO****1. IME ZDRAVILA**

Enjaymo 50 mg/ml infuzija
sutimlimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1100 mg sutimlimaba v 22 ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat (E 339), natrijev hidrogenfosfat (E 339), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
50 mg/ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

i.v.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne stresajte.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini z zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Recordati Rare Diseases

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Enjaymo 50 mg/ml raztopina za infundiranje sutimlimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Enjaymo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enjaymo
3. Kako uporabljati zdravilo Enjaymo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enjaymo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Enjaymo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enjaymo vsebuje učinkovino sutimlimab in pripada skupini zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa.

V primeru redke krvne motnje imenovane bolezen hladnih aglutininov (BHA), se določena protitelesa imunskega sistema vežejo na rdeče krvne celice. To povzroči razgradnjo rdečih krvnih celic (hemolitična anemija) preko aktivacije klasične poti komplementa (del imunskega obrambnega sistema). Zdravilo Enjaymo blokira aktivacijo tega dela imunskega obrambnega sistema.

Zdravilo Enjaymo se uporablja za zdravljenje hemolitične anemije pri odraslih bolnikih z BHA. To zmanjša anemijo in utrujenost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Enjaymo

Ne uporabljajte zdravila Enjaymo

- če ste alergični na sutimlimab ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Enjaymo se posvetujte z zdravnikom.

Okužbe

Obvestite zdravnika, če imate kakšno okužbo, tudi morebitno dolgotrajno okužbo (na primer HIV, hepatitis B ali hepatitis C), ali če imate zmanjšano sposobnost za premagovanje okužb.

Cepjenja

Posvetujte se z zdravnikom, ki bo poskrbel, da boste ustrezno cepljeni, in da boste prejeli tudi cepivi proti meningokokom in streptokokom.

Priporočljivo je, da se cepite vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enjaymo. Vedeti morate, da cepljenje tovrstnih okužb ne prepreči vedno. Ob morebitnih znakih okužbe nemudoma kontaktirajte zdravnika, glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Alergijske reakcije

Če med prejetjem ali po prejemanju tega zdravila opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Za simptome glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Z infundiranjem povezane reakcije

Lahko se vam pojavijo z infundiranjem povezane reakcije, in sicer med infundiranjem ali takoj po njem. Če se vam pojavijo simptomi, povezani z infundiranjem zdravila Enjaymo, o tem takoj obvestite zdravstvenega delavca. Za simptome glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Sistemiški eritematozni lupus (SLE)

Obvestite zdravnika, če imate kakšno avtoimunsko bolezen, kot je sistemiški eritematozni lupus (SLE; na kratko imenovan tudi lupus). Če se vam pojavi kakšen koli simptom SLE, kot so bolečine v sklepih ali otekanje sklepov, izpuščaj na licih in nosu ali nepojasnjena zvišana telesna temperatura, morate poiskati zdravniško pomoč.

Otroci in mladostniki

Zdravila Enjaymo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, kajti BHA se v tej starostni skupini na splošno ne pojavlja.

Druga zdravila in zdravilo Enjaymo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Ni znano, ali zdravilo Enjaymo vpliva na nerojenega otroka. Če ste noseči, zdravilo Enjaymo uporabite le, če vam to izrecno priporoči vaš zdravnik.

Dojenje

Ni znano ali zdravilo Enjaymo prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, se pred jemanjem zdravila posvetujte z zdravnikom. Odločitev za dojenje oziroma za uporabo zdravila Enjaymo morate sprejeti skupaj z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Enjaymo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 3,5 mg na ml ali 77 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To ustreza 3,85 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija za odraslo osebo.

3. Kako uporabljati zdravilo Enjaymo

Zdravilo Enjaymo vam bo dal zdravstveni delavec. Zdravilo se daje v obliki (kapalne) infuzije direktno v veno (intravensko). Odmerek, ki ga boste prejeli, bo odvisen od vaše telesne mase.

Infundiranje po navadi traja 1 do 2 uri. Po vsakem infundiranju vas bodo nadzorovali glede alergijskih reakcij: po prvem infundiranju vas bodo nadzorovali vsaj 2 uri. Po vsakem nadaljnjem infundiranju vas bodo nadzorovali vsaj 1 uro.

Po navadi boste dobili:

- začetni odmerek zdravila Enjaymo,
- en odmerek zdravila Enjaymo en teden pozneje,
- potem pa boste začeli dobivati zdravilo Enjaymo na vsaka 2 tedna.

Infundiranje doma

- Zdravilo Enjaymo boste vsaj 3 mesece prejemali v zdravstveni ustanovi.
- Po tem bo zdravnik presodil, če lahko prejemate infuzijo zdravila Enjaymo doma.
- Infundiranje doma bo izvedel zdravstveni delavec.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Enjaymo, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dal zdravstveni delavec. Če sumite, da ste pomotoma dobili prevelik odmerek zdravila Enjaymo, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Enjaymo

Če izpustite obisk, ko naj bi dobili zdravilo Enjaymo, se takoj posvetujte z zdravnikom, da pridobite nov datum za infuzijo.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Enjaymo

Učinki zdravila Enjaymo se bodo zmanjšali po koncu zdravljenja. Če prenehate prejemati zdravilo Enjaymo, vas mora zdravnik nadzorovati glede ponovitve znakov in simptomov BHA. Med simptomi, ki so posledica razgradnje rdečih krvnih celic, so lahko utrujenost, kratka sapa, hitro bitje srca ali temen urin.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če med prejetjem tega zdravila ali kmalu potem opazite kakršne koli znake alergijske reakcije, o tem nemudoma obvestite zdravstvenega delavca, ki vam daje zdravilo Enjaymo. Med znaki so lahko:

- težave z dihanjem ali požiranjem,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla,
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi bulicami,
- občutek omedlevice.

Če se kateri koli od teh simptomov pojavi med infundiranjem zdravila, je treba infundiranje nemudoma končati.

Nemudoma obvestite zdravstvenega delavca, če med prejemanjem tega zdravila opazite kakršne koli znake reakcije, povezane z infundiranjem. Pogosti (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov).

Med znaki so lahko:

- siljenje na bruhanje,
- občutek zardevanja,
- glavobol,
- kratka sapa,
- hitro bitje srca

Zdravnika morate čim prej obvestiti, če se vam pojavijo simptomi ali znaki okužbe, na primer:

- zvišana telesna temperatura z izpuščajem ali brez njega, mrzlica, gripi podobni simptomi, kašelj/težko dihanje, glavobol s siljenjem na bruhanje, bruhanje, togost vratu, togost hrbta, zmedenost, občutljivost oči na svetlobo, bolečine med uriniranjem ali pogostejše uriniranje.
- okužbe sečil, zgornjih dihal, želodca in črevesa, navadni prehlad, izcedek iz nosu so zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- okužbe spodnjih dihalnih poti, sečil, okužbe s herpesom so pogoste (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega izmed spodaj navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- visok krvni tlak
- slaba prekrvavitev s spremenjeno barvo kože rok in stopal v odzivu na mraz in stres (Raynaudov fenomen, akrocianoza)
- bolečina v trebuhu
- siljenje na bruhanje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- z infundiranjem povezane reakcije
- zvišana telesna temperatura
- občutek mrazenja
- vrtoglavica
- avra
- nizek krvni tlak
- driska
- neprijeten občutek v želodcu
- ustna razjeda (aftozni ulkus)
- neprijeten občutek v prsih
- srbež

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Enjaymo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini z zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila Enjaymo ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vaš zdravstveni delavec je odgovoren za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Enjaymo

- Učinkovina je sutimlimab. Ena viala z 22 ml raztopine vsebuje 1100 mg sutimlimaba.
- Druge sestavine zdravila so polisorbit 80 (E 433), natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat (E 339), natrijev hidrogenfosfat (E 339) in voda za injekcije.

To zdravilo vsebuje natrij (glejte poglavje 2, "Zdravilo Enjaymo vsebuje natrij").

Izgled zdravila Enjaymo in vsebina pakiranja

Zdravilo Enjaymo je opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina za infundiranje brez vidnih delcev.

Eno pakiranje vsebuje 1 ali 6 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

Francija

Proizvajalec

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstr. 50

Frankfurt am Main, 65926

Nemčija

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

92000 Nanterre

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Priprava

Zdravilo Enjaymo je na voljo kot raztopina v enodmerni viali in ga mora pripraviti zdravstveni delavec; postopek priprave mora biti opravljen z uporabo aseptične tehnike.

1. Zdravilo Enjaymo vzemite iz hladilnika. Zdravila ne stresajte, da boste čim bolj omejili penjenje.
2. Vialo pred uporabo preglejte in se prepričajte, da ne vsebujejo vidnih delcev in da vsebina ni obarvana. Raztopina je opalescentna in brezbarvna do rumenkasta tekočina. Ne uporabite je, če je spremenjene barve ali so prisotni drugi tuji delci.
3. Izvlecite izračunani volumen iz ustreznega števila vial na podlagi priporočenega odmerka (glejte referenco za infundiranje v preglednici 1) in ga dajte v prazno infuzijsko vrečko. Morebiten neporabljeni preostali del v viali zavržite.
4. Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj.

Dajanje

1. Pred dajanjem pustite, da se raztopina za infundiranje ogreje na sobno temperaturo (18 °C - 25 °C). Za hitrost infundiranja glejte preglednico 1. Infuzijo je treba dati v 1 do 2 urah, odvisno od bolnikove telesne mase. Zdravilo Enjaymo infundirajte samo skozi 0,22-mikronski filter s polietersulfonsko (PES) membrano. Uporabiti je mogoče infuzijske grelce, vendar temperatura ne sme preseči 40 °C.
2. Infuzijski kateter in sistem je treba neposredno pred infundiranjem napolniti z odmerni raztopino, takoj po dokončanem infundiranju pa ju je treba splakniti z zadostno količino (približno 20 ml) raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje.
3. Med raztopino za infundiranje zdravila Enjaymo ter infuzijskimi vrečkami iz polivinilklorida (PVC), plastificiranega z di-(2-etilheksil)ftalatom (DEHP), etilvinil acetatom (EVA) in poliolefinom (PO), kompleti za apliciranje iz PVC, plastificiranega z DEHP, polipropilena (PP) in polietilena (PE) brez DEHP ter nastavki za vialo iz polikarbonata (PC) ali akrilnitril-butadien-stirena (ABS) niso opazili nobenih inkompatibilnosti.

Preglednica 1. Referenčna preglednica za infundiranje

Razpon telesne mase	Odmerek (mg)	Število potrebnih vial	Volumen (ml)	Največja hitrost infundiranja
39 kg ali več in do manj kot 75 kg	6500	6	130	130 ml/uro
75 kg ali več	7500	7	150	150 ml/uro

Pogoji shranjevanja

Neodprta viala

- Shranjujte v hladilniku (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini z zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju

- Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 16 ur na temperaturi od 18 °C do 25 °C in 72 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

- Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C ali 8 ur na sobni temperaturi, razen če je bilo odpiranje vial in dodajanje v infuzijsko vrečko opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Infundiranje doma

Infundiranje doma mora izvajati zdravstveni delavec.

Odločitev za infundiranje doma mora temeljiti na kliničnih značilnostih posameznega bolnika in njegovih individualnih potrebah. Prehod z infundiranja v klinični ustanovi na infundiranje doma mora vključevati zagotavljanje dostopnosti ustrezne infrastrukture in virov, ki so v skladu z navodili lečečega zdravnika. Infundiranje zdravila Enjaymo doma pride v poštev pri bolnikih, ki so infundiranje v klinični ustanovi dobro prenašali in niso imeli z infundiranjem povezanih reakcij. Pri vrednotenju bolnikove primernosti za prejemanje infuzij doma je treba upoštevati bolnikove osnovne bolezni in njegovo sposobnost za upoštevanje zahtev, povezanih z infundiranjem doma. Poleg tega je treba upoštevati naslednja merila:

- Bolnik ne sme imeti nobenih sočasnih stanj, ki bi po zdravnikovi presoji v primeru infundiranja doma lahko povečevale bolnikovo tveganje v primerjavi z infundiranjem v kliničnem okolju. Pred začetkom infundiranja doma je treba opraviti izčrpno ovrednotenje za zagotoviti, da je bolnik zdravstveno stabilen.
- Bolnik je moral vsaj tri mesece uspešno prejemati infuzijo zdravila Enjaymo v kliničnem okolju (bolnišničnem ali ambulantnem) pod nadzorstvom zdravnika ali izvajalca zdravstvene oskrbe, ki ima izkušnje z vodenjem bolnikov z BHA.
- Bolnik mora biti voljan in sposoben upoštevati postopke za infundiranje v domačem okolju ter priporočila lečečega zdravnika ali izvajalca zdravstvene oskrbe.
- Zdravstveni delavec, ki bolniku daje infuzijo doma, mora biti na voljo ves čas infundiranja v domačem okolju in vsaj še 1 uro po infundiranju.

Če se bolniku med infundiranjem doma pojavijo neželeni učinki, je treba postopek infundiranja takoj prekiniti, uvesti ustrezno zdravljenje in obvestiti lečečega zdravnika. V takšnih primerih mora lečeči zdravnik presoditi, ali naj bolnik prejme nadaljnje infuzije; če se odloči za nadaljevanje infuzij, mora tudi določiti, ali jih je treba dajati v bolnišnici ali v nadzorovani ambulantni oskrbi.