

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enjaymo 50 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 50 mg sutimlimabu*.
Jedna injekční lahvička o objemu 22 ml obsahuje 1 100 mg sutimlimabu.

* Sutimlimab je monoklonální protilátka (mAb) třídy imunoglobulinu G4 (IgG4) produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 3,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Opalescentní, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok v podstatě bez viditelných částic, s hodnotou pH přibližně 6,1 a osmolalitou 268-312 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enjaymo je indikován k léčbě hemolytické anemie u dospělých pacientů s nemocí chladových aglutininů (CAD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Enjaymo musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hematologickými poruchami.

Dávkování

Pacienti mají být očkováni podle aktuálně platných místních doporučení pro pacienty s perzistentním deficitem komplementu (viz bod 4.4).

Doporučená dávka je založena na tělesné hmotnosti. Pro pacienty s hmotností 39 kg až méně než 75 kg je doporučená dávka 6 500 mg a pro pacienty s hmotností 75 kg nebo více je doporučená dávka 7 500 mg. Přípravek Enjaymo se podává intravenózně jednou týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté každé dva týdny. Přípravek Enjaymo se má podávat v doporučených časových bodech dávkovacího režimu nebo v termínu do dvou dnů od těchto časových bodů (viz bod 4.4). Přípravek

Enjaymo je určen pouze ke kontinuálnímu užívání jako dlouhodobá terapie, pokud není klinicky indikováno přerušování léčby přípravkem Enjaymo.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, má být vynechaná dávka podána co nejdříve. Pokud doba od poslední dávky přesáhne 17 dní, má být léčba zahájena znovu dávkou jednou týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté každé dva týdny.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů s CAD ve věku 65 let a starších není zapotřebí žádná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není zapotřebí žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

U dětí mladších 18 let neexistuje žádné relevantní použití přípravku Enjaymo v léčbě CAD.

Způsob podání

Přípravek Enjaymo je určen pouze k intravenózní infuzi. Nepodává se jako intravenózní podání metodou „push“ ani jako intravenózní bolus. Pokyny pro přípravu a podání viz bod 6.6. Připravený infuzní roztok Enjaymo má být podán intravenózně rychlostí infuze uvedenou v tabulce 1.

Tabulka 1 - Referenční tabulka pro podání infuze

Tělesná hmotnost, rozsah	Dávka (mg)	Potřebný počet injekčních lahviček	Objem (ml)	Maximální rychlost infuze
Od 39 kg do méně než 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg nebo více	7 500	7	150	150 ml/h

Pacienti s kardiopulmonálním onemocněním mohou dostávat infuzi po dobu 120 minut.

V případě výskytu nežádoucích účinků během podávání přípravku Enjaymo může být infuze zpomalena nebo zastavena dle uvážení lékaře. Pokud se objeví hypersenzitivní reakce, je třeba podávání přípravku Enjaymo přerušit a zahájit odpovídající léčbu. Po dokončení úvodní infuze je potřeba monitorovat pacienta po dobu alespoň dvou hodin kvůli možnému výskytu známek nebo příznaků reakce spojené s infuzí a/nebo hypersenzitivní reakce. Po dokončení dalších infuzí je třeba monitorovat pacienta po dobu jedné hodiny na výskyt známek nebo příznaků reakce spojené s infuzí.

Domácí infuze

Domácí infuze má provádět zdravotnický pracovník.

Při rozhodování o přechodu na domácí infuzi je třeba zvážit individuální klinické charakteristiky a individuální potřeby pacienta. Převedení infuze z klinického pracoviště na domácí podání vyžaduje zajištění adekvátní infrastruktury a prostředků v souladu s pokyny ošetřujícího lékaře. Domácí infuze přípravku Enjaymo může být zvažována u pacientů, kteří dobře tolerují infuze na klinickém pracovišti a neměli reakci spojenou s infuzí. Při posuzování způsobilosti pacienta k

domácí infuzi je třeba vzít v úvahu základní komorbidity pacienta a jeho schopnost dodržovat požadavky na domácí infuzi. Dále je třeba zvážit následující kritéria:

- U pacienta nesmí být přítomno žádné souběžné onemocnění, které by dle názoru lékaře mohlo pacienta vystavit zvýšenému riziku při podání infuze v domácím prostředí namísto infuze na klinickém pracovišti. Před zahájením domácí infuze musí být provedeno komplexní vyšetření, kterým se ověří, zda je zdravotní stav pacienta stabilní.
- Pacient musí úspěšně zvládnout alespoň tříměsíční podávání infuze přípravku Enjaymo na klinickém pracovišti (v nemocničním nebo ambulantním zařízení) pod dohledem lékaře nebo poskytovatele péče se zkušenostmi s péčí o pacienty s CAD.
- Pacient musí být ochoten a schopen dodržovat postupy domácí infuze a doporučení ošetřujícího lékaře nebo poskytovatele péče.
- Zdravotnický pracovník, který podává infuzi v domácnosti pacienta, musí být k dispozici po celou dobu domácí infuze a nejméně 1 hodinu po jejím dokončení.

Pokud se u pacienta během domácí infuze vyskytne nežádoucí reakce, je třeba infuzi ihned přerušit, zahájit odpovídající léčbu (viz bod 4.4) a informovat ošetřujícího lékaře. V takových případech musí ošetřující lékař rozhodnout, zda je vhodné podávat další infuze, a pokud ano, zda mají být infuze podávány v nemocničním zařízení nebo na ambulantním pracovišti pod dohledem lékaře.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Přípravek Enjaymo cílí na klasickou cestu aktivace komplementu (CP) tak, že se specificky váže na protein komplementu C1, konkrétně podsložku s (C1s), a tím nedojde ke štěpení proteinu C4, další ze složek komplementu. Ačkoliv lektinová a alternativní cesta aktivace komplementu nejsou dotčeny, u pacientů se může projevit zvýšená náchylnost k závažným infekcím, zejména k infekcím způsobeným opouzdřenými bakteriemi, jako jsou *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Pacienti proto mají být před zahájením léčby přípravkem Enjaymo očkováni proti opouzdřeným bakteriím, viz sekce "Očkování" níže.

V klinických studiích s CAD byly u pacientů léčených přípravkem Enjaymo hlášeny závažné infekce, včetně sepse (viz bod 4.8). Podání přípravku Enjaymo nemá být zahájeno u pacientů s aktivními závažnými infekcemi. Pacienti mají být sledováni z hlediska časných známek a příznaků infekcí a mají být informováni, aby v případě výskytu těchto příznaků okamžitě vyhledali lékařskou péči.

Pacienti s virovou hepatitidou a HIV byli z klinických studií vyloučeni. Před zahájením léčby a v jejím průběhu musí pacienti oznámit svému lékaři, zda u nich byla diagnostikována hepatitida B, hepatitida C nebo infekce HIV. Je třeba opatrnosti při léčbě pacientů s anamnézou hepatitidy B, hepatitidy C nebo infekce HIV.

Očkování

Očkování pacientů se provádí podle aktuálně platných místních doporučení pro pacienty s perzistentním deficitem komplementu, včetně meningokokových a streptokokových vakcín. Přeočkování pacientů se provádí v souladu s místními doporučeními.

Pacienty, kteří nemají v anamnéze předchozí očkování proti opouzdřeným bakteriím, je třeba imunizovat alespoň 2 týdny před podáním první dávky přípravku Enjaymo. Pokud je u neočkovaného pacienta indikována urgentní léčba přípravkem Enjaymo, je třeba podat vakcínu(y) co nejdříve. Přínosy a rizika antibiotické profylaxe v prevenci infekcí u pacientů užívajících přípravek Enjaymo nebyly stanoveny.

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako u jiných proteinových přípravků může podání přípravku Enjaymo vést k hypersenzitivním reakcím, včetně anafylaxe. V klinických studiích nebyly u přípravku Enjaymo pozorovány žádné závažné hypersenzitivní reakce. V případě hypersenzitivní reakce je třeba přerušit podávání přípravku Enjaymo a zahájit vhodnou léčbu.

Reakce spojené s infuzí

Podání přípravku Enjaymo může vést ke vzniku reakce spojené s infuzí v průběhu infuze nebo bezprostředně po infuzi (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat kvůli reakcím spojeným s infuzí, a pokud se taková reakce objeví, je třeba infuzi přerušit a zahájit vhodnou léčbu.

Systémový lupus erythematoses (SLE)

Jedinci s dědičným deficitem klasické cesty komplementu jsou vystaveni vyššímu riziku rozvoje SLE. Pacienti se SLE byli z klinických studií s přípravkem Enjaymo vyloučeni. Pacienti léčení přípravkem Enjaymo mají být sledováni kvůli známkám a příznakům SLE a v případě potřeby mají podstoupit náležité vyšetření. Přípravek Enjaymo je třeba používat s opatrností u pacientů se SLE nebo u pacientů, u nichž dojde k rozvoji známek a příznaků SLE.

Sledování projevů CAD po vysazení přípravku Enjaymo

Účinky na hemolýzu se snižují po ukončení léčby. Pacienti proto mají být v případě přerušení léčby sledováni, zda se u nich neprojeví známky a příznaky hemolýzy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v jednom ml nebo 77 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Přípravek Enjaymo je nepravděpodobným kandidátem na lékové interakce zprostředkované cytochromem P450, protože jde o rekombinantní lidský protein. Interakce sutimlimabu se substráty CYP nebyly studovány. Sutimlimab však u pacientů snižuje hladiny prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6, o kterém je známo, že potlačuje expresi specifických jaterních enzymů CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4). Při zahajování nebo ukončování léčby sutimlimabem u pacientů, kteří také užívají substráty CYP450 3A4, 1A2, 2C9 nebo 2C19, zejména ty s úzkým terapeutickým indexem (jako je warfarin, karbamazepin, fenytoin a theofylin), je proto třeba opatrnosti a v případě potřeby úprava dávky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje o použití sutimlimabu u těhotných žen. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Je známo, že lidské protilátky třídy IgG procházejí placentární bariérou; proto se může sutimlimab přenášet z matky na vyvíjející se plod.

Podávání sutimlimabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Sutimlimab se má během těhotenství podávat pouze v jednoznačně indikovaných případech.

Kojení

Je známo, že lidské protilátky třídy IgG se v prvních dnech po porodu vylučují do mateřského mléka a jejich koncentrace brzy poté klesá na nízké hodnoty; v důsledku toho nelze vyloučit riziko pro kojené dítě v tomto krátkém období. Není známo, zda se sutimlimab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/odložit léčbu sutimlimabem, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky sutimlimabu na plodnost mužů a žen nebyly u zvířat studovány. Ve studiích s opakovaným podáváním sutimlimabu a s expozicemi do přibližně 4násobku doporučené dávky pro člověka nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány makaka jávského.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Enjaymo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku Enjaymo v klinických studiích CADENZA a CARDINAL byly bolest hlavy, hypertenze, infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, nauzea, bolest břicha, reakce spojená s infuzí a cyanóza (hlášená jako akrocyanóza).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Hodnocení bezpečnosti přípravku Enjaymo u pacientů s CAD bylo primárně založeno na údajích od 66 pacientů, kteří se zúčastnili randomizované, placebem kontrolované studie fáze 3 (CADENZA) a otevřené jednoramenné studie (CARDINAL).

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky pozorované ve studiích CADENZA a CARDINAL uvedené podle tříd orgánových systémů a četnosti výskytu s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Seznam nežádoucích účinků ve studiích CADENZA a CARDINAL

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	Infekce močových cest Cystitida Infekce horních cest dýchacích ^a	Infekce dolních cest dýchacích ^c Urosepse Infekce močových cest vyvolaná bakteriemi Escherichia

	Nazofaryngitida ^b Gastroenteritida Rinitida	Bakteriální infekce močových cest Bakteriální cystitida Herpes úst Viremie herpes simplex Herpes zoster Herpes simplex
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie ^f Pocit chladu ^f Reakce spojená s infuzí ^f
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Aura ^f Závrat ^f
Cévní poruchy	Hypertenze ^d Cyanóza (hlášená jako akrocyanóza) Raynaudův fenomén	Hypotenze ^{f*} Stresová kardiomyopatie ^f
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^e Nauzea	Průjem ^f Dyspepsie ^f Aftózní vřed ^f
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hrudní diskomfort ^f
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus ^{f*}

^a**Infekce horních cest dýchacích:** Infekce horních cest dýchacích, bronchitida a virová infekce horních cest dýchacích

^b**Nazofaryngitida:** nazofaryngitida, faryngitida

^c**Infekce dolních cest dýchacích:** klebsielová pneumonie, pneumonie způsobená COVID-19, infekce dolních cest dýchacích, virová infekce dýchacích cest, infekce dýchacích cest, pneumonie

^d**Hypertenze:** hypertenze, zvýšený krevní tlak, esenciální hypertenze, hypertenzní krize, hypertenze bílého pláště

^e**Bolest břicha:** bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha, citlivost břicha

^f**Reakce související s infuzí:** Všechny se vyskytly do 24 hodin od zahájení infuze přípravku Enjamo. *Případy naznačující hypersenzitivní reakce jsou uvedeny v tabulce

Závažné infekce

Z 66 pacientů, kteří se zúčastnili studií CADENZA a CARDINAL, byly závažné infekce hlášeny u 10 (15,2 %) pacientů. Závažné infekce uvedené v tabulce nežádoucích účinků zahrnují infekce dýchacích cest [klebsielová pneumonie (n=1), infekce dýchacích cest (n=1), pneumonie způsobená COVID-19 (n=1)], infekce močových cest, [uroseps (n=1), infekce močových cest (n=1), bakteriální infekce močových cest (n=1)], herpes zoster (n=1). Sutimlimab byl vysazen u jednoho pacienta z důvodu závažné klebsielové pneumonie s fatálním koncem. Žádné další fatální infekční příhody nebyly hlášeny. Informace o doporučeních pro očkování proti závažným infekcím a pro sledování časných známek a příznaků infekcí viz bod 4.4

Imunogenita

Imunogenita sutimlimabu byla hodnocena u pacientů s CAD ve studiích CARDINAL a CADENZA, a to na počátku léčby, během léčebného období a na konci léčby (26. týden). U dvou z 24 pacientů (8,3 %) zařazených do studie CARDINAL, kterým byla podána alespoň jedna dávka sutimlimabu, se vyvinuly protilékové protilátky (ADA) vzniklé v průběhu léčby. Ve studii CADENZA se u 6 ze 42 pacientů léčených sutimlimabem (14,3 %) vyvinuly ADA vzniklé v průběhu léčby. Výskyt ADA protilátek byl přechodné povahy, byl charakterizován nízkým titrem a nebyl spojen se změnami farmakokinetického profilu, klinické odpovědi nebo výskytu nežádoucích příhod.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U pacientů, u nichž dojde k předávkování, se doporučuje okamžité přerušení infuze a pečlivé sledování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ04

Mechanismus účinku

Sutimlimab je monoklonální IgG protilátka (mAb) podtřídy 4 (IgG4), která inhibuje klasickou cestu aktivace komplementu a specificky se váže na proteinovou složku komplementu C1, konkrétně podsložku s (C1s) – serinovou proteázu, která štěpí složku C4. Aktivita lektinové a alternativní cesty aktivace komplementu není sutimlimabem inhibována. Inhibice klasické cesty aktivace komplementu na úrovni C1s zabraňuje ukládání opsoninů komplementu na povrchu červených krvinek, což má za následek inhibici hemolýzy u pacientů s CAD, zabraňuje tvorbě prozánětlivých anafylatoxinů C3a a C5a a následné tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-9.

Klinická účinnost a bezpečnost

Po první infuzi přípravku Enjaymo byla pozorována více než 90% inhibice klasické cesty komplementu a k obnově hladiny C4 na normální hodnoty (0,2 g/l) u pacientů s CAD došlo během jednoho týdne po první dávce přípravku Enjaymo.

Bezpečnost a účinnost přípravku Enjaymo u pacientů s nemocí chladových aglutininů (CAD) byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (CADENZA) u 42 pacientů (n = 22 na přípravku Enjaymo a n = 20 na placebo) a v otevřené, jednoramenné studii fáze 3 (CARDINAL) u 24 pacientů po dobu 26 týdnů. Po dokončení šestiměsíčních období léčby (část A) pacienti v obou studiích nadále dostávali přípravek Enjaymo kvůli sledování dlouhodobé bezpečnosti a přetrvávání odezvy na lék v rozšířené fázi (část B) po dobu dalších 12 měsíců (CADENZA) a 24 měsíců (CARDINAL) po posledním pacientovi z části A. Obě studie zahrnovaly 9týdenní sledování po poslední dávce Enjaymo. Klíčovými kritérii pro zařazení pacientů byly výchozí hodnota hemoglobinu (Hb) ≤ 10 g/dl a aktivní hemolýza s hladinou bilirubinu nad normálním referenčním rozmezím. Pacienti s diagnostikovaným syndromem chladových aglutininů (CAS) byli vyloučeni. Pacienti zařazení do studie CADENZA neměli v anamnéze žádnou transfuzi během 6 měsíců nebo více než jednu krevní transfuzi během 12 měsíců před zařazením do studie, zatímco pacienti zařazení do studie CARDINAL měli v anamnéze alespoň jednu zdokumentovanou transfuzi krve během 6 měsíců před zařazením do studie. Pacientům byla podávána dávka přípravku Enjaymo 6 500 mg (tělesná hmotnost 39 až < 75 kg) nebo 7 500 mg (tělesná hmotnost ≥ 75 kg) intravenózně po dobu přibližně 60 minut v 0. den, 7. den a poté každých 14 dní. Hlavní vstupní charakteristiky hodnocené populace jsou shrnuty v tabulce 3 níže.

Tabulka 3 - Vstupní charakteristiky pacientů zařazených do klinických studií

Parametr	Statistika	CADENZA		CARDINAL
		Placebo n= 20	Enjaymo n=22	Enjaymo n=24
Věk	Průměr Min, Max	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Pohlaví				
Muži	n (%)	4(20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Ženy		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Tělesná hmotnost	Průměr, kg Min, Max	64,9 48; 95	66,8 39; 100	67,8 40; 112
Hemoglobin (Hb)	Průměr, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (celkový)*	μmol/l	35,77 (1,75 × ULN)	41,17 (2 × ULN)	53,26 (2,6 × ULN [†])
Transfuze v anamnéze	Průměrný počet transfuzí (rozmezí)	0	0	3,2 (1, 19)
Během předchozích 6 měsíců		0	0,14 (0,1)	4,8 (1, 23)
Během předchozích 12 měsíců				
Škála FACIT [†] -Fatigue	Průměr	32,99	31,67	32,5

*n = 21 ve studii CARDINAL; Placebo n = 18 a Enjaymo n = 20 ve studii CADENZA, údaje o bilirubinu jsou uvedeny s vyloučením pacientů s pozitivním výsledkem testu na Gilbertův syndrom nebo bez testu na Gilbertův syndrom.

[†]ULN: Horní hranice normy, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – funkční hodnocení léčby chronických onemocnění (FACIT-Fatigue je škála pro hodnocení únavy v rozsahu od 0 (nejhorší možná únava) do 52 (žádná únava)

Studie CADENZA

Celkem 42 pacientů bylo randomizováno k léčbě přípravkem Enjaymo (n = 22); nebo k podávání placeba (n = 20) do 25. týdne.

Účinnost byla hodnocena na základě podílu pacientů, kteří splnili kritéria primárního cílového parametru: zvýšení hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl v časovém bodě hodnocení léčby oproti výchozí hodnotě (průměrná hodnota z 23., 25. a 26. týdne), žádná krevní transfuze od 5. do 26. týdne a žádná léčba CAD nad rámec léčby povolené podle protokolu od 5. do 26. týdne. Pacientům byla podána krevní transfuze, pokud dosáhli následujících prahových hodnot hemoglobinu: Hb < 7 g/dl nebo Hb < 9 g/dl při výskytu symptomů. Zakázaná léčba zahrnovala rituximab samotný nebo v kombinaci s cytotoxickými látkami.

Účinnost byla dále hodnocena pomocí následujících dvou klíčových sekundárních cílových parametrů: na základě účinku přípravku Enjaymo na průměrnou změnu koncentrace Hb od výchozí hodnoty a skóre únavy FACIT-Fatigue k posouzení změny kvality života. Další sekundární cílové parametry byly: laboratorní stanovení hemolýzy včetně průměrné změny celkového bilirubinu

oproti výchozí hodnotě. Shromážděné podpůrné údaje o účinnosti zahrnovaly použití transfuze po pěti týdnech léčby.

Výsledky účinnosti jsou popsány v tabulkách 4 a 5 níže.

Tabulka 4 Výsledky účinnosti u pacientů s CAD ve studii CADENZA – část A

Parametr	Statistika	Placebo n=20	Enjaymo n=22	Účinek léčby
Respondér^a	% (95 % CI) Poměr šancí (95 % CI) Hodnota p	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) < 0,001
Hemoglobin	Průměrná změna oproti výchozímu stavu (LS [†] průměr), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95 % CI LS průměru	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	Hodnota p			< 0,001
Průměrný počet transfuzí (od 5.týdne do 26. týdne)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
Skóre pro hodnocení únavy FACIT[†]-Fatigue	Průměr	33,66	43,15	
	Průměrná změna oproti výchozímu stavu (LS [†] průměr)	1,91	10,83	8,93
	95 % CI LS průměru	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	Hodnota p			< 0,001
Celkový bilirubin[*]	Průměr, μmol/l	33,95	12,12	
	Průměrná změna oproti výchozímu stavu	-1,83	-22,13	NC
	Počet pacientů, kteří dosáhli normalizace (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

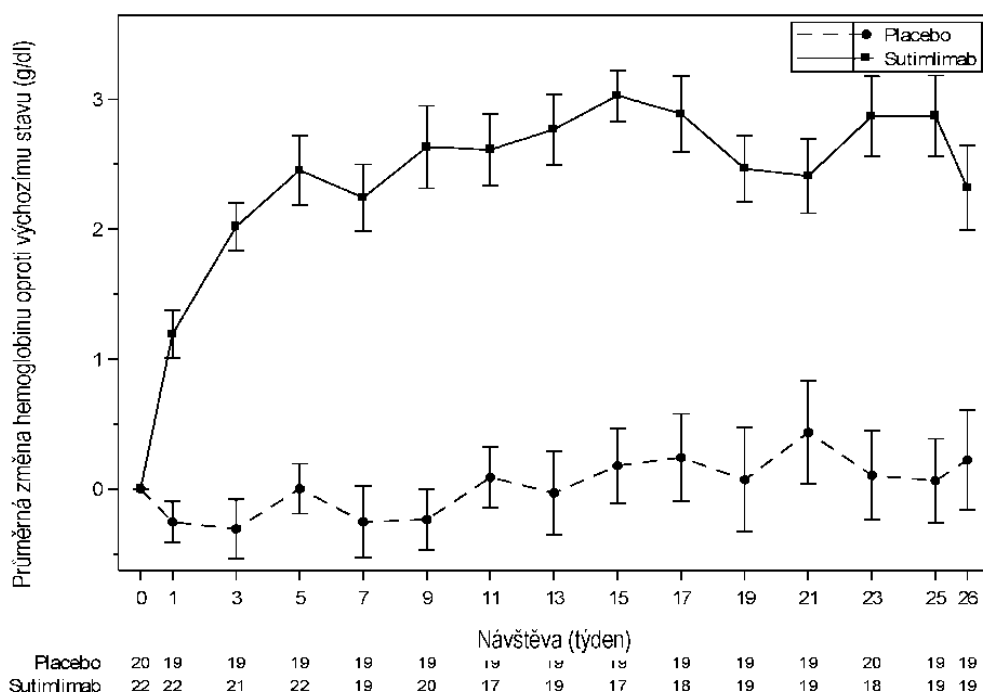
^a Respondér byl definován jako pacient se zvýšením hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl v časovém bodě hodnocení léčby (průměrná hodnota z 23., 25. a 26. týdne) oproti výchozímu stavu, bez krevní transfuze od týdne 5. do 26. týdne a bez léčby CAD nad rámec léčby povolené podle protokolu od týdne 5. do 26. týdne.

*n=18 pro placebo a n=17 pro přípravek Enjaymo, údaje o bilirubinu jsou uvedeny s vyloučením pacientů s pozitivním výsledkem testu na Gilbertův syndrom nebo bez testu na Gilbertův syndrom

†LS: průměr stanovený metodou nejmenších čtverců, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (funkční hodnocení léčby chronických onemocnění), NC = Nestanoveneno

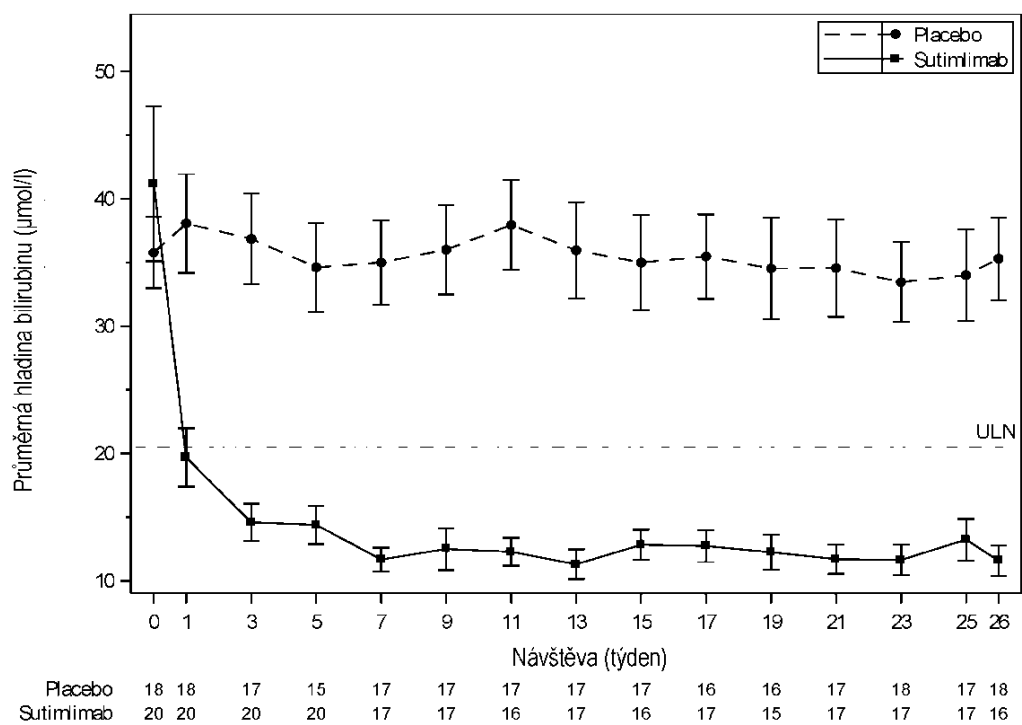
Průměrná změna hemoglobinu (Hb) od výchozí hodnoty je znázorněna na obrázku 1 níže.

Obrázek 1- Studie CADENZA část A: Graf průměrné změny oproti výchozímu stavu pro hemoglobin (g/dl) (+/- SE) podle návštěv



Průměrné hladiny bilirubinu podle návštěv jsou uvedeny na obrázku 2 níže.

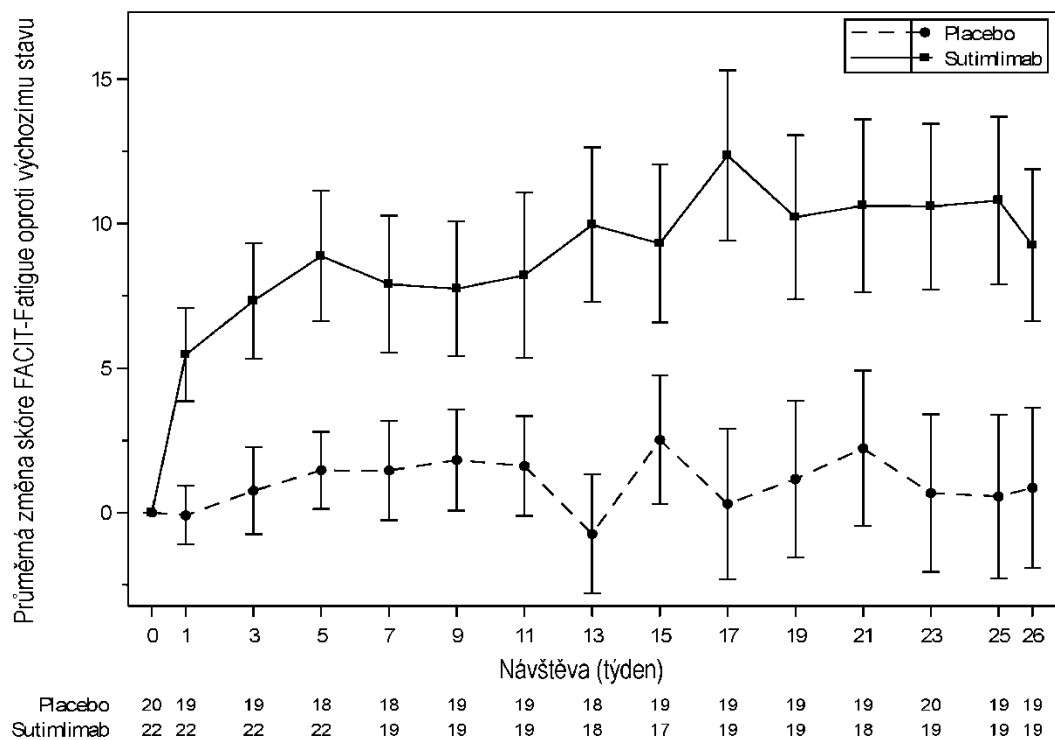
Obrázek 2 – Studie CADENZA část A: Graf průměrné hodnoty bilirubinu ($\mu\text{mol/l}$) (+/- SE) podle návštěv (s výjimkou subjektů s pozitivním nebo neznámým výsledkem testu na Gilbertův syndrom)



Kvalita života související se zdravím

Zvýšení průměrného skóre únavy FACIT-Fatigue v části A je uvedeno na obrázku 3 níže

Obrázek 3 Studie CADENZA část A: Graf průměrné změny skóre FACIT-Fatigue (SE) podle návštěv – pozorování – populace pro celkovou analýzu



V části B byly průměrné hladiny hemoglobinu udržovány >11 g/dl a byla pozorována trvalá normalizace průměrných hladin bilirubinu, což ukazuje na trvalý pokles hemolýzy. Zlepšení ve skóre FACIT-fatigue pozorovaná v části A byla zachována.

Po poslední dávce přípravku Enjaymo ve studii byly pozorovány známky a příznaky rekurentní hemolýzy. Průměrný hemoglobin devět týdnů po poslední dávce v části B poklesl o 2,41 g/dl směrodatné odchylky (SD: 2,21) a průměrný bilirubin se zvýšil o 21,80 µmol/l (SD: 18,14) od posledních dostupných hodnot během léčby. Průměrné skóre FACIT-Fatigue se vrátilo téměř k výchozím hodnotám na 31,29 s průměrnou změnou SD od výchozí hodnoty -1,40 (11,48).

Studie CARDINAL

Celkem 24 pacientům byl podáván přípravek Enjaymo do 25. týdne.

Účinnost byla hodnocena na základě podílu pacientů, kteří splnili kritéria primárního cílového parametru: zvýšení hladiny Hb o ≥ 2 g/dl nebo na hodnotu ≥ 12 g/dl v časovém bodě hodnocení léčby oproti výchozí hodnotě (průměrná hodnota z 23., 25. a 26. týdne), žádná krevní transfuze od týdne 5. do 26. týdne a žádná léčba CAD nad rámec léčby povolené podle protokolu od 5. do 26. týdne. Pacientům byla podána krevní transfuze, pokud dosáhli následujících prahových hodnot hemoglobinu: Hb < 7 g/dl nebo Hb < 9 g/dl při výskytu symptomů. Nepovolená léčba zahrnovala rituximab samotný nebo v kombinaci s cytotoxickými látkami.

Účinnost byla dále hodnocena pomocí následujících sekundárních cílových parametrů: na základě účinku přípravku Enjaymo na Hb a laboratorní parametry hemolýzy, včetně průměrné změny celkového bilirubinu oproti výchozímu stavu. Změna kvality života byla hodnocena na základě průměrné změny skóre únavy FACIT-Fatigue oproti výchozímu stavu jako sekundárního cílového parametru. Shromážděné podpůrné údaje o účinnosti zahrnovaly použití transfuze po pěti týdnech léčby.

Tabulka 5 uvádí výsledky účinnosti u pacientů s CAD ve studii CARDINAL.

Tabulka 5 - Výsledky účinnosti u pacientů s CAD ve studii CARDINAL část A

Parametr	Statistika	ENJAYMO n=24
Respondér^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobin	Průměrná změna oproti výchozímu stavu (LS [†] průměr), g/dl 95 % CI LS průměru	2,60 (0,74; 4,46)
Průměrný počet transfuzí (od 5. do 26. týdne)	n	0,9
Celkový bilirubin[*]	Průměr, µmol/l Průměrná změna oproti výchozímu stavu (LS [†] průměr) Počet pacientů, kteří dosáhli normalizace (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
Skóre pro hodnocení únavy FACIT[†]-Fatigue	Průměr Průměrná změna oproti výchozímu stavu (LS [†] průměr) 95 % CI LS průměru	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^a Respondér byl definován jako pacient se zvýšením hladiny Hb o ≥ 2 g/dl nebo na hodnotu ≥ 12 g/dl v časovém bodě hodnocení léčby (průměrná hodnota z 23., 25. a 26. týdne) oproti výchozímu stavu, bez krevní transfuze od týdne 5. do 26. týdne a bez léčby CAD nad rámec léčby povolené podle protokolu od týdne 5. do 26. týdne.

*n = 21 údaje pro bilirubin jsou uvedeny s vyloučením pacientů s Gilbertovým syndromem

†LS: Průměr stanovený metodou nejmenších čtverců, ULN: Horní hranice normy, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (funkční hodnocení léčby chronických onemocnění)

V části B byly průměrné hladiny hemoglobinu udržovány >11 g/dl a byla pozorována trvalá normalizace průměrných hladin bilirubinu, což ukazuje na trvalý pokles hemolýzy.

Po poslední dávce přípravku Enjaymo ve studii byly pozorovány známky a příznaky rekurentní hemolýzy. Průměrný hemoglobin devět týdnů po poslední dávce v části B klesl o 2,28 g/dl (SD: 1,80) a průměrný bilirubin se zvýšil o 24,27 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 13,51) z posledních dostupných hodnot během léčby. Průměrné skóre FACIT-Fatigue se vrátilo směrem k výchozí hodnotě s průměrnou změnou SD od výchozích hodnot před léčbou 1,05 (8,15).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Enjaymo u všech podskupin pediatrické populace v léčbě primární nemoci chladových aglutininů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší pacienti

Většina pacientů (43/66, 65 %) zařazených do klinických studií s přípravkem Enjaymo pro CAD byla ve věku 65 let nebo starší. V rámci hlášených klinických zkušeností nebyly zjištěny žádné rozdíly v odpovědích mezi pacienty staršími 65 let a mladšími pacienty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) sutimlimabu byla charakterizována u 24 pacientů ve studii CARDINAL a u 42 pacientů ve studii CADENZA, z toho 51 pacientů bylo léčeno dávkou 6 500 mg a 15 pacientů dávkou 7 500 mg dle doporučeného dávkování. Celkové expozice v ustáleném stavu navrhovaného dávkovacího režimu jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 - Průměrné (SD) parametry expozice v ustáleném stavu

CARDINAL a CADENZA	Dávka (mg)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)*	AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
Průměr (SD)			
	6 500 (n=51)	1397 (721)	697499 (256234)
	7 500 (n=15)	1107 (661)	576017 (253776)

* Zkratky: AUC_{ss} = plocha pod křivkou mezi 2 po sobě jdoucími dávkami po dosažení ustáleného stavu; C_{min} = minimální koncentrace v ustáleném stavu definovaná jako koncentrace 1 hodinu před podáním další dávky

Ustáleného stavu bylo dosaženo do 7. týdne po zahájení léčby sutimlimabem, s poměrem akumulace nižším než 2.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu v centrálním a periferním kompartmentu u pacientů s CAD činil přibližně 5,8 l.

Biotransformace

Sutimlimab je protein. Obecně se má za to, že protilátky jsou metabolizovány degradací na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Biologický poločas sutimlimabu závisí na plazmatické koncentraci. Terminální poločas eliminace sutimlimabu v ustáleném stavu na základě celkové clearance (lineární a nelineární clearance) je 16 dní.

Linearita/nelinearita

Po jednorázových dávkách vykazovala clearance sutimlimabu prudký počáteční pokles při dávkách nižších než 30 mg/kg (~ 2 g), který se stal nezávislým na podané dávce při dávkách mezi 60 a 100 mg/kg sutimlimabu.

Zvláštní populace

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice sutimlimabu na základě pohlaví, věku, poruchy funkce jater nebo poruchy funkce ledvin. Hladiny expozice (C_{max} , C_{min} and AUC) v ustáleném stavu byly odhadnuty na základě dávek 6 500 mg (< 75 kg) a 7 500 mg (≥ 75 kg) podaných 0., 7. den a poté každých 14 dní. Populační farmakokinetická analýza prokázala podobné parametry expozice mezi pohlavími u 101 účastníků mužského a 95 účastnic ženského pohlaví.

Populační farmakokinetická analýza prokázala podobné parametry expozice u rozdílných ras účastníků (94 bělochů, 10 černochů, 42 asiátů).

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že tělesná hmotnost a etnický původ (Japonci vs. nejaponci) ovlivňují farmakokinetiku sutimlimabu. U účastníků s vyšší tělesnou hmotností byla pozorována nižší expozice. Na základě srovnání napříč studii byla AUC_{0-168} sutimlimabu od 30 do 100 mg/kg až o 38 % vyšší u japonských subjektů než u nejaponských účastníků.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Koncentrace sutimlimabu nad 100 $\mu\text{g/ml}$ vedla k maximální inhibici klasické cesty komplementu. Navrhovaný dávkovací režim vedl k adekvátní expozici sutimlimabu v ustáleném stavu, která zajistila klinicky relevantní účinky na Hb, bilirubin a celkovou hladinu C4.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie se zrychleným prenatálním a postnatálním vývojem (ePPND) u makaka jávského neposkytla žádné důkazy o nepříznivém účinku na ukazatele vývoje při intravenózním podání sutimlimabu během období od organogeneze do vrhu při expozicích odpovídajících přibližně 2-3násobku AUC u lidí při maximální doporučené dávce. Ve studiích s opakovaným podáním sutimlimabu s expozicemi až do přibližně 4násobku doporučené dávky pro člověka nebyly u makaka jávského pozorovány žádné účinky na reprodukční orgány.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech k vyhodnocení karcinogenního potenciálu sutimlimabu.

Neklinické údaje z neklinických studií u makaka jávského neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

4 roky

Uchovávání léčivého přípravku po otevření

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 16 hodin při teplotě 18 °C až 25 °C nebo po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska se má přípravek použít okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 8 hodin při pokojové teplotě, pokud otevření injekční lahvičky a doplnění do infuzního vaku neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření injekční lahvičky s léčivým přípravkem viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

22 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž), uzávěrem (hliník) a odtrhovacím víčkem.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek Enjaymo se dodává jako roztok v jednodávkové injekční lahvičce a má být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

Příprava:

1. Vyjměte přípravek Enjaymo z chladničky. Přípravkem netřepejte, aby se minimalizovala tvorba pěny.
2. Před podáním vizuálně zkontrolujte injekční lahvičky, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Infuzní roztok je opalescentní, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina. Přípravek nepodávejte, pokud došlo ke změně barvy nebo pokud jsou v roztoku přítomny cizorodé částice.
3. Odeberte vypočítaný objem přípravku z příslušného počtu injekčních lahviček podle doporučené dávky (viz tabulka 1) a odebraný objem přidejte do prázdného infuzního vaku. Nepoužitou část zbývající v injekční lahvičce zlikvidujte.
4. Připravený roztok se má podat okamžitě. Podmínky skladování viz bod 6.3.

Podání:

1. Před podáním nechte infuzní roztok vytemperovat na pokojovou teplotu (18 °C - 25 °C). Rychlost infuze je uvedena v tabulce 1, viz bod 4.2. Infuze se má podávat po dobu 1-2 hodin v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta. Infuzi podávejte pouze přes 0,22mikronový filtr s polyethersulfonovou (PES) membránou. Lze použít ohřívač infuzí, nepřekračujte však teplotu 40 °C.
2. Infuzní katétr a hadičky je třeba naplnit dávkovacím roztokem bezprostředně před infuzí a ihned po dokončení infuze propláchnout dostatečným množstvím (přibližně 20 ml) injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
3. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Enjaymo infuzní roztok a infuzními vaky vyrobenými z di-(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP), měkčeného polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu (EVA) a polyolefinu (PO); aplikačními sety vyrobenými z PVC měkčeného DEHP, polypropylenu (PP) neobsahujícího DEHP a polyethylenu (PE) neobsahujícího DEHP; a adaptéry injekčních lahviček vyrobenými z polykarbonátu (PC) a akrylonitril-butadien-styrenu (ABS).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;

- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Enjaymo uváděn na trh, byly všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Enjaymo předepisovat, poskytnuty následující edukační materiály:

- Příručka pro lékaře
- Příručka pro pacienta

Tyto materiály budou předávat zásadní bezpečnostní sdělení týkající se zjištěného rizika závažných infekcí a důležitého potenciálního rizika meningokokových infekcí.

Příručka pro lékaře:

- Poučí lékaře o tom, že pacienti by měli být očkováni (v souladu s nejnovějšími místními očkovacími směrnice pro použití vakcíny u pacientů s přetrvávajícím nedostatkem komplementu) před zahájením léčby přípravkem Enjaymo.
- Doporučí během léčby sledovat časné známky a příznaky infekce.
- Doporučí individuální poradenství pro pacienty.

Příručka pro pacienta:

- Zvýší povědomí o zvýšeném riziku infekce a potřebě očkování.
- Zvýší povědomí o časných známkách a příznacích infekcí a nutnosti vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se tyto objeví.

PŘILOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enjaymo 50 mg/ml infuzní roztok
sutimlimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 100 mg sutimlimabu ve 22 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Polysorbát 80, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
50 mg/ml
1 injekční lahvička
6 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ OBAL: INJEKČNÍ LAHVIČKA/SKLENĚNÁ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enjaymo 50 mg/ml infuze
sutimlimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 100 mg sutimlimabu ve 22 ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný (E 339), dihydrogenfosforečnan sodný (E 339), voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
50 mg/ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

i.v. podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepat.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Recordati Rare Diseases

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Enjaymo 50 mg/ml infuzní roztok sutimlimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Enjaymo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enjaymo podán
3. Jak Vám bude přípravek Enjaymo podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Enjaymo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Enjaymo a k čemu se používá

Přípravek Enjaymo obsahuje léčivou látku sutimlimab, která patří do skupiny léků označovaných jako monoklonální protilátky.

Při vzácném onemocnění krve, nemoci chladových aglutininů (CAD), se určité protilátky imunitního obranného systému vážou na červené krvinky. To způsobuje rozpad červených krvinek (hemolytickou anemii - chudokrevnost) aktivací klasické komplementové dráhy (součást obranného imunitního systému). Přípravek Enjaymo blokuje aktivaci této části obranného imunitního systému.

Přípravek Enjaymo se používá k léčbě hemolytické anemie u dospělých pacientů s CAD. Snižuje anémii a zároveň zmírňuje únavu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enjaymo podán

Přípravek Enjaymo Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na sutimlimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám bude přípravek Enjaymo podán, se poradte se svým lékařem.

Infekce

Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli infekční onemocnění, včetně aktuálně probíhající infekce virem HIV, hepatitidy B nebo hepatitidy C, nebo pokud máte sníženou obranyschopnost proti infekcím.

Očkování

Ověřte si u svého lékaře, že jste řádně očkován(a) a že jste také dostali vakcínu proti meningokokům a streptokokům.

Je doporučováno, abyste byli očkováni nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Enjaymo. Vezměte na vědomí, že očkování nemusí vždy chránit před infekcemi tohoto typu. Ihned kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví známky infekce, viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Alergické reakce

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud během nebo po podání tohoto léku zaznamenáte jakékoli známky alergické reakce. Příznaky viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Reakce spojené s infuzí

Během infuze nebo bezprostředně po ní se mohou vyskytnout reakce související s infuzí. Okamžitě informujte svého lékaře nebo příslušného zdravotnického pracovníka, pokud zaznamenáte příznaky spojené s infuzí přípravku Enjaymo. Příznaky viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Systémový lupus erythematoses (SLE)

Informujte svého lékaře, pokud máte autoimunitní onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE) neboli zkráceně lupus. Vyhledejte pomoc lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky SLE, jako jsou bolest nebo otok kloubů, vyrážka na tvářích a na nose nebo nevysvětlitelná horečka.

Děti a dospívající

Přípravek Enjaymo se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože CAD se v této věkové skupině obecně nevyskytuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Enjaymo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Není známo, zda může přípravek Enjaymo ovlivnit Vaše nenarozené dítě. Přípravek Enjaymo Vám má být podán pouze tehdy, pokud Vám to Váš lékař jednoznačně doporučil.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Enjaymo vylučuje do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem před podáním tohoto léčivého přípravku. Vy a Váš lékař musíte rozhodnout, zda máte kojit nebo Vám bude podáván přípravek Enjaymo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Enjaymo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) na ml nebo 77 mg sodíku v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 3,85 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak Vám bude přípravek Enjaymo podáván

Přípravek Enjaymo Vám bude podávat zdravotnický pracovník. Podává se formou infuze (kapačky) do žíly (nitrozílně). Dávky, kterou dostanete závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

Infuze trvá přibližně 1 až 2 hodiny. Po každé infuzi budete sledován(a) na výskyt alergických reakcí: po první infuzi budete sledován(a) po dobu nejméně 2 hodin. Po následných infuzích budete sledován(a) po dobu nejméně 1 hodiny.

Obvykle budete dostávat:

- úvodní dávku přípravku Enjaymo
- další dávku přípravku Enjaymo o jeden týden později
- následně Vám bude podáván přípravek Enjaymo každé 2 týdny

Domácí infuze

- po dobu nejméně tří měsíců budete dostávat přípravek Enjaymo ve zdravotnickém zařízení
- poté může lékař zvážit, že můžete dostávat infuze přípravku Enjaymo v domácím prostředí
- domácí infuzi bude podávat zdravotnický pracovník

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Enjaymo, než mělo

Tento přípravek bude podáván zdravotnickým pracovníkem. Pokud si myslíte, že jste omylem dostal(a) příliš mnoho přípravku Enjaymo, kontaktujte svého lékaře a požádejte o radu.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Enjaymo

Pokud zmeškáte termín pro podání infuze přípravku Enjaymo, kontaktujte ihned svého lékaře, aby Vám naplánoval nový termín infuze.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Enjaymo

Účinek přípravku Enjaymo se po ukončení léčby snižuje. Pokud přestanete používat přípravek Enjaymo, má Vás lékař kontrolovat, zda se u Vás znovu neobjeví známky a příznaky CAD. Příznaky jsou způsobeny rozpadem červených krvinek a mohou zahrnovat únavu, dušnost, zrychlený srdeční tep nebo tmavou moč.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě informujte zdravotnického pracovníka, který Vám podává přípravek Enjaymo, pokud zaznamenáte jakékoli známky alergické reakce během, nebo krátce po podání tohoto přípravku. Známky mohou zahrnovat:

- potíže s dýcháním nebo polykáním
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky
- pocit na omdlení

Pokud se kterýkoli z těchto příznaků objeví během infuze, má být infuze okamžitě zastavena.

Okamžitě informujte zdravotnického pracovníka, který Vám podává přípravek Enjaymo, pokud zaznamenáte jakékoli známky reakce spojené s infuzí během podání tohoto přípravku.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob). Známky mohou zahrnovat:

- nauzeu
- pocit zrudnutí
- bolest hlavy
- dýchavičnost
- rychlou srdeční frekvenci

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud zaznamenáte příznaky nebo známky infekce, jako jsou:

- horečka s vyrážkou nebo bez ní, zimnice, příznaky podobné chřipce, kašel/potíže s dýcháním, bolest hlavy s pocitem na zvracení, zvracení, ztuhlá šije, ztuhlá záda, zmatenost, citlivost očí na světlo, bolest při močení nebo častější močení.
- Infekce: močových cest, horních cest dýchacích, žaludku a střev, prosté nachlazení, příznaky rýmy jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- Infekce: dolních cest dýchacích, močových cest, herpetické infekce jsou časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících dalších nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- vysoký krevní tlak
- špatný krevní oběh se změnou barvy kůže na rukou a chodidlech v reakci na chlad a stres (Raynaudův fenomén, akrocyanóza)
- bolest břicha
- pocit na zvracení

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- reakce spojená s infuzí
- horečka
- pocit chladu
- závrať
- aura
- nízký krevní tlak
- průjem
- nepříjemný pocit v oblasti žaludku
- vřed v ústech (aftózní vřed)
- nepříjemný pocit na hrudi
- svědění

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.* Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Enjaymo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek Enjaymo se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Za správnou likvidaci nepoužitého přípravku je zodpovědný Váš zdravotnický pracovník. Toto opatření pomáhá chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Enjaymo obsahuje

- Léčivou látkou je sutimlimab. Jedna injekční lahvička s obsahem 22 ml roztoku obsahuje 1100 mg sutimlimabu.
- Dalšími složkami jsou polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný (E 339), dihydrogenfosforečnan sodný (E 339) a voda pro injekci.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík (viz bod 2 „Přípravek Enjaymo obsahuje sodík“).

Jak přípravek Enjaymo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Enjaymo je opalescentní, bezbarvý až slabě nažloutlý infuzní roztok v podstatě bez viditelných částic.

Balení obsahuje 1 nebo 6 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Příprava

Přípravek Enjaymo se dodává jako roztok v jednodávkové injekční lahvičce a má být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky.

1. Vyjměte přípravek Enjaymo z chladničky. Přípravkem netřepejte, aby se minimalizovala tvorba pěny.
2. Před podáním vizuálně zkontrolujte injekční lahvičky, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy. Infuzní roztok je opalescentní, bezbarvá až lehce nažloutlá tekutina. Přípravek nepodávejte, pokud došlo ke změně barvy nebo pokud jsou v roztoku přítomny cizorodé částice.
3. Odeberte vypočítaný objem přípravku z příslušného počtu injekčních lahviček podle doporučené dávky (viz Tabulka 1 pro doporučenou infuzi) a odebraný objem přidejte do prázdného infuzního vaku. Nepoužitou část zbývající v injekční lahvičce zlikvidujte.
4. Připravený roztok se musí podat okamžitě.

Podání

1. Před podáním nechte infuzní roztok vytemperovat na pokojovou teplotu (18 °C - 25 °C). Rychlost infuze je uvedena v tabulce 1. Infuze se má podávat po dobu 1-2 hodin v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta. Infuzi podávejte pouze přes 0,22 mikronový filtr s polyethersulfonovou (PES) membránou. Lze použít ohřívač infuzí, nepřekračujte však teplotu 40 °C.
2. Infuzní katétr a hadičky je třeba naplnit dávkovacím roztokem bezprostředně před infuzí a ihned po dokončení infuze propláchnout dostatečným množstvím (přibližně 20 ml) fyziologického roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
3. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi infuzním roztokem přípravku Enjaymo a infuzními vaky vyrobenými z di-(2-ethylhexyl)ftalátu (DEHP), měkčeného polyvinylchloridu (PVC), ethylvinylacetátu (EVA) a polyolefinu (PO); aplikačními sety vyrobenými z PVC měkčeného DEHP, polypropylenu (PP) neobsahujícího DEHP a polyethylenem (PE) neobsahujícího DEHP; a adaptéry injekčních lahviček vyrobenými z polykarbonátu (PC) a akrylonitril-butadien-styrenem (ABS).

Tabulka 1 - Referenční tabulka pro podání infuze

Tělesná hmotnost, rozsah	Dávka (mg)	Potřebný počet injekčních lahviček	Objem (ml)	Maximální rychlost infuze
větší nebo rovna 39 kg až do méně než 75 kg	6 500	6	130	130 ml/h
75 kg nebo více	7 500	7	150	150 ml/h

Podmínky skladování

Neotevřená injekční lahvička

- Uchovávejte v chladničce (2 C-8 C). Chraňte před mrazem..
- Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření

- Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 16 hodin při 18 C až 25 C nebo 72 hodin při 2 C až 8 C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.
- Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 až 8°C nebo 8 hodin při pokojové teplotě, pokud otevření injekční lahvičky a spojení do infuzního vaku neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Domácí infuze

Domácí infuze má provádět zdravotnický pracovník.

Při rozhodování o přechodu na domácí infuzi je třeba zvážit individuální klinické charakteristiky a individuální potřeby pacienta. Převod infuze z klinického pracoviště na domácí podání vyžaduje zajištění adekvátní infrastruktury a prostředků v souladu s pokyny ošetřujícího lékaře. Domácí infuze přípravku Enjaymo může být zvažována u pacientů, kteří dobře tolerují infuze na klinickém pracovišti a neměli reakci spojenou s infuzí. Při posuzování způsobilosti pacienta k domácí infuzi je třeba vzít v úvahu základní komorbidity pacienta a jeho schopnost dodržovat požadavky na domácí infuzi. Dále je třeba zvážit následující kritéria:

- U pacienta nesmí být přítomno žádné souběžné onemocnění, které by dle názoru lékaře mohlo pacienta vystavit zvýšenému riziku při podání infuze v domácím prostředí namísto infuze na klinickém pracovišti. Před zahájením domácí infuze musí být provedeno komplexní vyšetření, kterým se ověří, zda je zdravotní stav pacienta stabilní.
- Pacient musí úspěšně zvládnout alespoň tříměsíční podávání infuze přípravku Enjaymo na klinickém pracovišti (v nemocničním nebo ambulantním zařízení) pod dohledem lékaře nebo poskytovatele péče se zkušenostmi s péčí o pacienty s CAD.
- Pacient musí být ochoten a schopen dodržovat postupy domácí infuze a doporučení ošetřujícího lékaře nebo poskytovatele péče.
- Zdravotnický pracovník, který podává infuzi v domácnosti pacienta, musí být k dispozici po celou dobu domácí infuze a nejméně 1 hodinu po jejím dokončení.

Pokud se u pacienta během domácí infuze vyskytne nežádoucí reakce, je třeba infuzi ihned přerušit, zahájit vhodnou léčbu a informovat ošetřujícího lékaře. V takových případech musí ošetřující lékař rozhodnout, zda je vhodné podávat další infuze, a pokud ano, zda mají být infuze podávány v nemocničním zařízení nebo na ambulantním pracovišti pod dohledem lékaře.