

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enjaymo 50 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Infusionslösung enthält 50 mg Sutimlimab*.
Eine Durchstechflasche enthält 1100 mg Sutimlimab in 22 ml.

*Sutimlimab ist ein monoklonaler Antikörper (mAk) vom Typ Immunglobulin G4 (IgG4), der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Infusionslösung enthält 3,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion)

Opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist, einen pH-Wert von ungefähr 6,1 und eine Osmolalität von 268-312 mOsm/kg aufweist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (*Cold Agglutinin Disease*, CAD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Enjaymo muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen verabreicht werden.

Dosierung

Die Patienten sollten gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen geimpft sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht. Für Patienten mit einem Gewicht von 39 kg bis weniger als 75 kg beträgt die empfohlene Dosis 6500 mg und für Patienten mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 7500 mg. Enjaymo ist in den ersten zwei Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen; danach erfolgt die Verabreichung alle zwei Wochen. Enjaymo sollte zu den empfohlenen Zeitpunkten des Dosierungsschemas oder innerhalb von zwei Tagen um diese Zeitpunkte herum verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Enjaymo ist ausschließlich für die kontinuierliche Anwendung als chronische Therapie vorgesehen, sofern das Absetzen von Enjaymo nicht klinisch indiziert ist.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Wenn seit der letzten Dosisgabe mehr als 17 Tage vergangen sind, sollte die Therapie mit wöchentlicher Verabreichung in den ersten zwei Wochen, gefolgt von zweiwöchentlicher Gabe wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit CAD, die 65 Jahre und älter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung von CAD keinen relevanten Nutzen von Enjaymo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Enjaymo ist nur zur intravenösen Infusion vorgesehen. Nicht als intravenöse Druckinfusion oder Bolus verabreichen. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Zubereitung ist die Enjaymo-Infusionslösung intravenös gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen.

Tabelle 1 – Referenztabelle für Infusionen

Körpergewicht (Bereich)	Dosis (mg)	Anzahl an benötigten Durchstechflaschen	Volumen (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit
39 kg oder mehr bis weniger als 75 kg	6500	6	130	130 ml/Stunde
75 kg oder mehr	7500	7	150	150 ml/Stunde

Patienten mit kardiopulmonaler Erkrankung können die Infusion über 120 Minuten erhalten.

Bei Auftreten einer Nebenwirkung während der Verabreichung von Enjaymo kann die Infusion nach ärztlichem Ermessen verlangsamt oder abgebrochen werden. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Enjaymo abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Die Patienten sind nach Abschluss der ersten Infusion mindestens zwei Stunden lang auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten und/oder Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen. Die Patienten sind bei nachfolgenden Infusionen nach Abschluss der Infusion eine Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu überwachen.

Heiminfusion

Heiminfusionen sind von einer medizinischen Fachkraft durchzuführen.

Die Entscheidung, eine Heiminfusion in Erwägung zu ziehen, sollte sich nach den individuellen klinischen Merkmalen des Patienten richten und die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen. Bei der Umstellung von einer Infusion im klinischen Umfeld auf eine Verabreichung zu Hause ist

sicherzustellen, dass eine geeignete Infrastruktur und ausreichende Ressourcen gemäß Anweisung des behandelnden Arztes gegeben sind. Die Infusion von Enjaymo zu Hause kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusion im klinischen Umfeld gut vertragen haben und keine infusionsbedingten Reaktionen zeigten. Bei der Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause sind die zugrunde liegenden Begleiterkrankungen des Patienten und die Fähigkeit, die Anforderungen für die Heiminfusion einzuhalten, zu berücksichtigen. Darüber hinaus sollten die folgenden Kriterien beachtet werden:

- Der Patient darf keine bestehende Begleiterkrankung haben, die nach Einschätzung des Arztes bei der Heiminfusion ein größeres Risiko für den Patienten darstellt als im klinischen Umfeld. Vor Aufnahme der Heiminfusion ist eine umfassende Untersuchung erforderlich, um sicherzustellen, dass der Patient medizinisch stabil ist.
- Der Patient muss zuvor im klinischen Umfeld (stationär oder ambulant) erfolgreich für mindestens drei Monate Infusionen von Enjaymo erhalten haben, die unter Aufsicht eines Arztes oder von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit durchgeführt wurden.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Maßnahmen und Empfehlungen des behandelnden Arztes bzw. der medizinischen Fachkraft hinsichtlich der Heiminfusion zu befolgen.
- Die medizinische Fachkraft, die die Heiminfusion verabreicht, muss während der Heiminfusion und mindestens 1 Stunde nach der Infusion jederzeit verfügbar sein.

Treten bei dem Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen, eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4) und der behandelnde Arzt zu verständigen. In solchen Fällen muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob nachfolgende Infusionen verabreicht und ggf. in einem klinischen Umfeld oder unter Überwachung in einer ambulanten Versorgungseinrichtung gegeben werden sollten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Enjaymo zielt auf den klassischen Komplementweg ab, indem es spezifisch an die Subkomponente s (C1s) des Komplementfaktors 1 bindet und so die Spaltung des Komplementfaktors C4 verhindert. Obwohl der Lektin- und der alternative Aktivierungsweg unbeeinflusst bleiben, können die Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für schwerwiegende Infektionen haben, insbesondere Infektionen, die von bekapselten Bakterien wie z. B. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* verursacht werden. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Enjaymo gegen bekapselte Bakterien geimpft werden (siehe „Impfungen“ weiter unten).

In klinischen Studien zur Kälteagglutinin-Krankheit wurden schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis bei Patienten berichtet, die mit Enjaymo behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung mit Enjaymo sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Infektionen nicht eingeleitet werden. Die Patienten sollten auf frühe Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und darüber informiert werden, sich beim Auftreten derartiger Symptome unverzüglich in medizinische Behandlung zu begeben.

Patienten mit viraler Hepatitis und HIV waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten müssen vor und während der Behandlung ihren Arzt informieren, wenn bei ihnen eine Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-Infektion diagnostiziert wird. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-Infektion in der Krankengeschichte.

Impfungen

Die Patienten sind gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen zu impfen, einschließlich Impfstoffen gegen Meningokokken und Streptokokken. Die Patienten sollten Auffrischungsimpfungen gemäß den lokalen Empfehlungen erhalten.

Patienten ohne vorherige Impfung gegen begekapselte Bakterien sind mindestens zwei Wochen vor der ersten Gabe von Enjaymo zu impfen. Ist bei einem ungeimpften Patienten eine Therapie mit Enjaymo dringend angezeigt, sind die Impfstoffe so bald wie möglich zu geben. Nutzen und Risiken der Antibiotikaphylaxe zur Vorbeugung von Infektionen bei Patienten unter Enjaymo sind nicht bekannt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Proteinarzneimitteln auch kann die Verabreichung von Enjaymo zu Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie führen. In klinischen Studien wurden unter Enjaymo keine schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Enjaymo abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die Verabreichung von Enjaymo kann während oder unmittelbar nach der Infusion zu infusionsbedingten Reaktionen führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden; bei Auftreten einer Reaktion ist die Infusion abbrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Personen mit angeborener Störung des klassischen Komplementwegs haben ein höheres Risiko, an SLE zu erkranken. Patienten mit SLE waren von den klinischen Studien mit Enjaymo ausgeschlossen. Patienten, die Enjaymo erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome von SLE überwacht und entsprechend untersucht werden. Bei der Anwendung von Enjaymo bei Patienten mit SLE oder Patienten, die Anzeichen und Symptome von SLE entwickeln, ist Vorsicht geboten.

Überwachung auf Manifestationen der Kälteagglutinin-Krankheit nach Absetzen von Enjaymo

Nach Beendigung der Behandlung nehmen die Wirkungen auf die Hämolyse ab. Daher sind Patienten im Falle eines Behandlungsabbruchs auf Anzeichen und Symptome von Hämolyse zu überwachen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml bzw. 77 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Enjaymo ist wahrscheinlich nicht an Cytochrom-P450-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen beteiligt, da es ein rekombinantes humanes Protein ist. Die Wechselwirkung von Sutimlimab mit CYP-Substraten

wurde nicht untersucht. Sutimlimab verringert jedoch die Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen in Patienten, wie z. B. IL-6, das dafür bekannt ist, die Expression bestimmter hepatischer CYP450-Enzyme zu unterdrücken (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4). Daher sollte bei Patienten, die mit Substraten von CYP450 3A4, 1A2, 2C9 oder 2C19 behandelt werden, insbesondere solche, die eine enge therapeutische Breite aufweisen (z. B. Warfarin/Phenprocoumon, Carbamazepin, Phenytoin und Theophyllin) mit Vorsicht vorgegangen werden wenn die Behandlung mit Sutimlimab gestartet oder beendet wird und die Dosis der CYP-Substrate, falls erforderlich, angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sutimlimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper die Plazentaschranke passieren können; demnach kann Sutimlimab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sutimlimab während der Schwangerschaft vermieden werden. Sutimlimab darf nur bei eindeutiger Indikation während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass IgG-Antikörper beim Menschen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken. In dieser kurzen Zeitspanne kann ein Risiko für den Säugling daher nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob Sutimlimab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sutimlimab zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkungen von Sutimlimab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Sutimlimab mit Expositionen bis zum circa 4-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enjaymo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Enjaymo in den klinischen Studien CADENZA und CARDINAL waren Kopfschmerzen, Hypertonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Übelkeit, Abdominalschmerz, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Zyanose (berichtet als Akrozyanose).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Sicherheit von Enjaymo bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit stützte sich hauptsächlich auf Daten von 66 Patienten, die an der randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie (CADENZA) und einer unverblindeten, einarmigen Studie (CARDINAL) teilnahmen.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen, die in den Studien CADENZA bzw. CARDINAL beobachtet wurden, sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien verwendet werden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2 – Auflistung der Nebenwirkungen in den Studien CADENZA und CARDINAL

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion Zystitis Infektionen der oberen Atemwege ^a Nasopharyngitis ^b Gastroenteritis Rhinitis	Infektionen der unteren Atemwege ^c Urosepsis Harnwegsinfektion durch Escherichia bakterielle Harnwegsinfektion bakterielle Zystitis oraler Herpes Herpes-simplex-Virämie Herpes zoster Herpes simplex
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber ^f Kältegefühl ^f Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^f
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Aura ^f Schwindelgefühl ^{f*}
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^d Zyanose (berichtet als Akrozyanose) Raynaud Syndrom	Hypotonie ^{f*} Stress-Kardiomyopathie ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz ^e Übelkeit	Diarrhö ^f Dyspepsie ^f Aphthöses Ulkus ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Brustkorbbeschwerden ^{f*}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus ^{f*}

^a**Infektionen der oberen Atemwege:** Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, virale Infektion der oberen Atemwege

^b**Nasopharyngitis:** Nasopharyngitis, Pharyngitis

^c**Infektionen der unteren Atemwege:** Pneumonie durch Klebsiella, Pneumonie durch COVID-19, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der Atemwege, Atemwegsinfektion, Pneumonie

^d**Hypertonie:** Hypertonie, Blutdruck erhöht, essenzielle Hypertonie, hypertensive Krise, Weißkittelhypertonie

^e**Abdominalschmerz:** Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz

^f**Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion:** Alle Nebenwirkungen traten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Enjaymo-Infusion auf. *Ereignisse, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hinweisen sind in der Tabelle enthalten.

Schwerwiegende Infektionen

Bei den 66 Patienten, die an den Studien CADENZA und CARDINAL teilnahmen, traten bei 10 (15,2 %) Patienten schwerwiegende Infektionen auf. In der Nebenwirkungstabelle sind folgende schwerwiegende Infektionen aufgeführt: Atemwegsinfektion [Pneumonie durch Klebsiella (n = 1), Atemwegsinfektion (n = 1), Pneumonie durch COVID-19 (n = 1)], Harnwegsinfektion [Urosepsis (n = 1), Harnwegsinfektion (n = 1), bakterielle Harnwegsinfektion (n = 1)], Herpes zoster (n = 1). Bei einem Patienten wurde Sutimlimab aufgrund einer schwerwiegenden Klebsiella-Pneumonie mit tödlichem Ausgang beendet. Es wurden keine weiteren Infektionsereignisse mit tödlichem Ausgang berichtet. Informationen zu Impfeempfehlungen gegen schwerwiegende Infektionen und zur Überwachung auf frühe Anzeichen und Symptome von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 zu finden.

Immunogenität

Die Immunogenität von Sutimlimab wurde bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit in den Studien CARDINAL und CADENZA zu Studienbeginn, während der Behandlungsphase und am Ende der Behandlung (Woche 26) beurteilt. Zwei (8,3 %) der 24 Patienten, die in die Studie CARDINAL eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis Sutimlimab erhalten hatten, bildeten behandlungsbedingte Antikörper gegen das Arzneimittel (*Anti Drug Antibodies*, ADA). In der Studie CADENZA bildeten 6 (14,3 %) der 42 mit Sutimlimab behandelten Patienten behandlungsbedingte ADA. Diese ADA traten vorübergehend und mit niedrigem Titer auf und waren nicht mit Veränderungen des pharmakokinetischen Profils, klinischen Ansprechens oder unerwünschten Ereignissen verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten mit Überdosierung werden ein sofortiges Abbrechen der Infusion und eine engmaschige Überwachung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA55.

Wirkmechanismus

Sutimlimab ist ein monoklonaler Antikörper (mAk) der Immunglobulinklasse G (IgG), Unterklasse 4 (IgG4), der den klassischen Komplementweg hemmt und spezifisch an die Subkomponente s (C1s) des Komplementfaktors 1 bindet. C1s ist eine Serinprotease und spaltet C4. Die Aktivitäten des Lektin- und des alternativen Aktivierungswegs werden von Sutimlimab nicht gehemmt. Die Hemmung des klassischen Komplementwegs auf Höhe von C1s verhindert die Ablagerung der Komplementopsonine auf der Erythrozytenoberfläche, was zur Hemmung der Hämolyse bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit führt, die Bildung der proinflammatorischen Anaphylatoxine C3a und C5a und des nachgeschalteten Membranangriffskomplexes aus C5b-C9 verhindert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nach der ersten Infusion von Enjaymo wurde eine Hemmung des klassischen Komplementwegs um mehr als 90 % beobachtet, und die C4-Spiegel bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit erreichten innerhalb von einer Woche nach der ersten Gabe von Enjaymo wieder Normalwerte (0,2 g/l).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enjaymo bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie (CADENZA) bei 42 Patienten (n = 22 unter Enjaymo und n = 20 unter Placebo) und in einer unverblindeten, einarmigen Phase III-Studie (CARDINAL) bei 24 Patienten für eine Dauer von 26 Wochen beurteilt. Nach Abschluss der sechsmonatigen Behandlungsphasen (Teil A) erhielten Patienten in beiden Studien weiterhin Enjaymo in einer Erweiterungsphase (Teil B) zur Langzeitsicherheit und Ansprechdauer für weitere 12 Monate (CADENZA) bzw. 24 Monate (CARDINAL), nachdem der letzte Patient Teil A beendet hatte. Beide Studien beinhalteten eine 9-wöchige Nachbeobachtungszeit nach der letzten Dosis von Enjaymo. Wichtige Eignungskriterien waren ein Hämoglobin-Ausgangswert ≤ 10 g/dl und eine aktive Hämolyse mit Bilirubinwerten über dem Normwertbereich. Patienten mit Kälteagglutinin-Syndrom (*Cold Agglutinin Syndrom*, CAS) waren ausgeschlossen. Die Patienten in der CADENZA-Studie hatten keine Vorgeschichte einer Transfusion innerhalb von 6 Monaten oder mehr als einer Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt, während die in die CARDINAL-Studie aufgenommenen Patienten eine Vorgeschichte mit mindestens einer dokumentierten Bluttransfusion innerhalb von 6 Monaten vor Studieneintritt aufwiesen. Die Patienten erhielten 6500 mg bei 39 bis < 75 kg oder 7500 mg Enjaymo bei ≥ 75 kg intravenös über circa 60 Minuten an Tag 0, Tag 7 und danach alle 14 Tage. Die wichtigsten Ausgangsmerkmale der Studienpopulation sind in der nachstehenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 – Ausgangsmerkmale der Patienten in den klinischen Studien

Parameter	Kenngroße	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24
Alter	Mittelwert Min., Max.	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Geschlecht	n (%)	4 (20,0) 16 (80,0)	5 (22,7) 17 (77,3)	9 (37,5) 15 (62,5)
Männlich Weiblich				
Körpergewicht	Mittelwert, kg Min., Max.	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Hämoglobin	Mittelwert, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubin (Gesamt)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 \times ULN)	41,17 (2 \times ULN)	53,26 (2,6 \times ULN [†])
Transfusions-Anamnese in den letzten 6 Monaten in den letzten 12 Monaten	Mittlere Anzahl an Transfusionen (Spanne)	0 0	0 0,14 (0; 1)	3,2 (1; 19) 4,8 (1; 23)
FACIT [†] -Fatigue-Skala	Mittelwert	32,99	31,67	32,5

* N = 21 in CARDINAL; Placebo N = 18 und Enjaymo N = 20 in CADENZA, für Bilirubin Daten ohne Patienten mit entweder positivem oder nicht verfügbarem Testergebnis auf Gilbert-Syndrom.

[†] ULN: Obere Normgrenze (*Upper limit of normal*), FACIT: Funktionelle Beurteilung der Therapie einer chronischen Erkrankung (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*); FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0 [schlimmste Fatigue] bis 52 [keine Fatigue] erfasst)

CADENZA-Studie

Zweiundvierzig Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Enjaymo (n = 22) oder Placebo (n = 20) bis Woche 25 zugewiesen.

Die Wirksamkeit wurde anhand des Anteils an Patienten ausgewertet, die die Kriterien des primären Endpunkts erfüllten: Anstieg des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 1,5$ g/dl zum Zeitpunkt der Behandlungsbeurteilung (Mittelwert der Wochen 23, 25 und 26), keine Bluttransfusion zwischen Woche 5 und Woche 26 und keine Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit über die gemäß Prüfplan zugelassenen Maßnahmen hinaus zwischen Woche 5 und Woche 26. Patienten erhielten eine Bluttransfusion, wenn die folgenden Hämoglobinschwellenwerte zutrafen: Hämoglobinspiegel < 7 g/dl oder Hämoglobinspiegel < 9 g/dl mit Symptomen. Nicht erlaubte Behandlungen beinhalteten Rituximab allein oder in Kombination mit Zytostatika.

Die Wirksamkeit wurde außerdem anhand der folgenden beiden wichtigen sekundären Endpunkte beurteilt: Wirkung von Enjaymo auf die mittlere Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert sowie den FACIT-Fatigue-Score zur Beurteilung der Veränderung der Lebensqualität. Weitere sekundäre Endpunkte waren: Laborwerte der Hämolyse einschließlich der mittleren Veränderung des Gesamtbilirubins gegenüber dem Ausgangswert. Unterstützende Daten zur Wirksamkeit umfassten die Anwendung von Transfusionen nach fünfwöchiger Behandlung.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in den nachstehenden Tabellen 4 und 5 beschrieben.

Tabelle 4 – Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit in der Studie CADENZA Teil A

Parameter	Kenngroße	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Behandlungs- effekt
Responder^a	n (%) (95-%-KI) Odds Ratio (95-%-KI) p-Wert	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	15,94 (2,88; 88,04) < 0,001
Hämoglobin	Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LS [†] -Mittelwert), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95-%-KI des LS-Mittelwerts	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	p-Wert			< 0,001
Mittlere Anzahl an Transfusionen (Woche 5 bis Woche 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	n. b.
FACIT[†]-Fatigue-Skala	Mittelwert	33,66	43,15	
	Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LS [†] -Mittelwert)	1,91	10,83	8,93
	95-%-KI des LS-Mittelwerts	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)

Parameter	Kenngroße	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Behandlungs- effekt
	p-Wert			< 0,001
Gesamtbilirubin*	Mittelwert, µmol/l	33,95	12,12	
	Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-1,83	-22,13	n. b.
	Anzahl an normalisierten Patienten (%)	4 (22,2)	15 (88,2)	

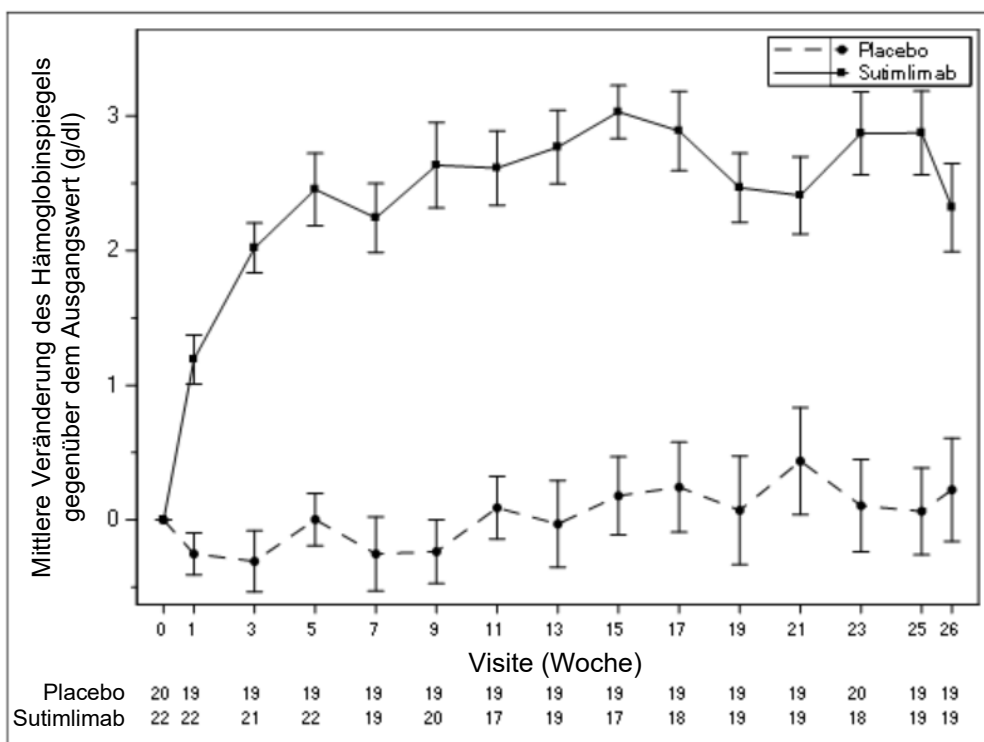
^a Responder war definiert als Patient mit Anstieg des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 1,5$ g/dl zum Zeitpunkt der Behandlungsbeurteilung (Mittelwert der Wochen 23, 25 und 26), keine Bluttransfusion zwischen Woche 5 und Woche 26 und keine Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit über die gemäß Prüfplan zugelassenen Maßnahmen hinaus zwischen Woche 5 und Woche 26.

* N = 18 für Placebo und N = 17 für Enjaymo, für Bilirubin Daten ohne Patienten mit entweder positivem oder nicht verfügbarem Testergebnis auf Gilbert-Syndrom

† LS: Methode der kleinsten Quadrate (*Least Square*), FACIT: Funktionelle Beurteilung der Therapie einer chronischen Erkrankung (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), n. b.: nicht berechnet

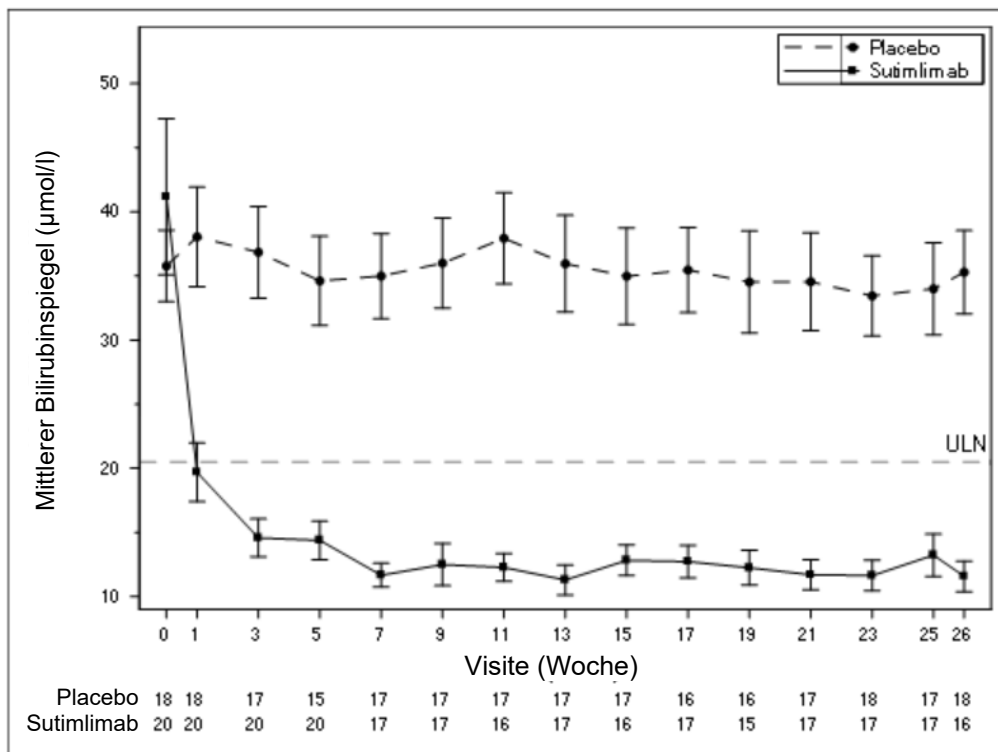
Die mittlere Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber dem Ausgangswert wird in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1 – CADENZA-Studie Teil A: Darstellung der mittleren Veränderung der Hämoglobinspiegel gegenüber dem Ausgangswert (g/dl; \pm SE) nach Visite



Die mittleren Bilirubinspiegel nach Visite werden in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.

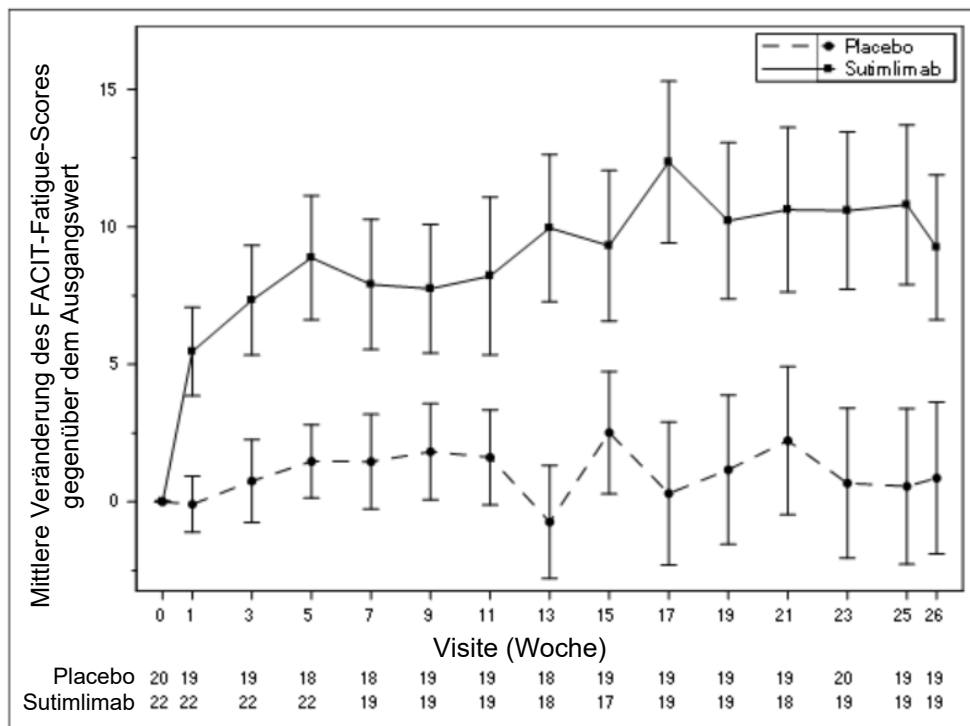
Abbildung 2 – CADENZA-Studie Teil A: Darstellung der mittleren Bilirubinspiegel ($\mu\text{mol/l}$; $\pm\text{SE}$) nach Visite (ohne Patienten mit entweder positivem oder nicht verfügbarem Testergebnis auf Gilbert-Syndrom)



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anstiege der mittleren FACIT-Fatigue-Scores in der CADENZA-Studie Teil A werden in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3 – CADENZA-Studie Teil A: Darstellung der mittleren Veränderung der FACIT-Fatigue-Scores (\pm SE) nach Visite – Beobachtet – Gesamtpopulation (*Full Analysis Set*)



In Teil B der CADENZA-Studie wurden die mittleren Hämoglobinspiegel bei > 11 g/dl aufrechterhalten und eine anhaltende Normalisierung der mittleren Bilirubinwerte wurde beobachtet, was auf eine anhaltende Verringerung der Hämolyse hinweist. Die Verbesserungen auf der FACIT-Fatigue-Skala, die in Teil A beobachtet wurden, wurden aufrechterhalten.

Nach der letzten Dosis von Enjaymo in der Studie wurden Anzeichen und Symptome einer wiederkehrenden Hämolyse beobachtet. Ausgehend von den letzten verfügbaren Daten während der Behandlung, sank neun Wochen nach der letzten Dosis in Teil B der mittlere Hämoglobinwert um 2,41 g/dl (Standardabweichung (SD): 2,21) und der mittlere Bilirubinwert stieg um 21,80 μ mol/l (SD: 18,14). Der mittlere FACIT-Fatigue-Score kehrte mit 31,29 in etwa zum Ausgangswert zurück mit einer mittleren Änderung (SD) von -1,40 (11,48) gegenüber dem Ausgangswert.

CARDINAL-Studie

Vierundzwanzig Patienten erhielten Enjaymo bis Woche 25.

Die Wirksamkeit wurde anhand des Anteils an Patienten ausgewertet, die die Kriterien des primären Endpunkts erfüllten: Anstieg des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 g/dl oder ein Hämoglobinspiegel von ≥ 12 g/dl zum Zeitpunkt der Behandlungsbeurteilung (Mittelwert der Wochen 23, 25 und 26), keine Bluttransfusion zwischen Woche 5 und Woche 26 und keine Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit über die gemäß Prüfplan zugelassenen Maßnahmen hinaus zwischen Woche 5 und Woche 26. Patienten erhielten eine Bluttransfusion, wenn die folgenden Hämoglobinschwellenwerte zutrafen: Hämoglobinspiegel < 7 g/dl oder Hämoglobinspiegel < 9 g/dl mit Symptomen. Nicht erlaubte Behandlungen beinhalteten Rituximab allein oder in Kombination mit Zytostatika.

Die Wirksamkeit wurde außerdem anhand der folgenden sekundären Endpunkte beurteilt: Wirkung von Enjaymo auf die Hämoglobinspiegel und Laborwerte der Hämolyse einschließlich der mittleren Veränderung des Gesamtbilirubins gegenüber dem Ausgangswert. Eine Veränderung der Lebensqualität wurde als sekundärer Endpunkt anhand der mittleren Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber dem Ausgangswert beurteilt. Unterstützende Daten zur Wirksamkeit umfassten die Anwendung von Transfusionen nach fünfwöchiger Behandlung.

In Tabelle 5 sind die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit in der Studie CARDINAL dargestellt.

Tabelle 5 – Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit in der CARDINAL-Studie Teil A

Parameter	Kenngroße	Enjaymo N = 24
Responder^a	n (%)	13 (54)
Hämoglobin	Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LS [†] -Mittelwert), g/dl 95%-KI des LS-Mittelwerts	2,60 (0,74; 4,46)
Mittlere Anzahl an Transfusionen (Woche 5 bis Woche 26)	n	0,9
Gesamtbilirubin[*]	Mittelwert, µmol/l Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LS [†] -Mittelwert) Anzahl an normalisierten Patienten (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT[†]-Fatigue-Skala	Mittelwert Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (LS [†] -Mittelwert) 95%-KI des LS-Mittelwerts	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^a Responder war definiert als Patient mit Anstieg des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 2 g/dl oder Hämoglobinspiegel ≥ 12 g/dl zum Zeitpunkt der Behandlungsbeurteilung (Mittelwert der Wochen 23, 25 und 26), keine Bluttransfusion zwischen Woche 5 und Woche 26 und keine Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit über die gemäß Prüfplan zugelassenen Maßnahmen hinaus zwischen Woche 5 und Woche 26.

* N = 21, für Bilirubin Daten ohne Patienten mit Gilbert-Syndrom

[†] LS: Methode der kleinsten Quadrate (*Least Square*), ULN: Obere Normgrenze (*Upper limit of normal*), FACIT: Funktionelle Beurteilung der Therapie einer chronischen Erkrankung (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)

In Teil B der CARDINAL-Studie wurden die mittleren Hämoglobinspiegel bei > 11 g/dl aufrechterhalten und eine anhaltende Normalisierung der mittleren Bilirubinwerte wurde beobachtet, was auf eine anhaltende Verringerung der Hämolyse hinweist.

Nach der letzten Dosis von Enjaymo in der Studie wurden Anzeichen und Symptome einer wiederkehrenden Hämolyse beobachtet. Ausgehend von den letzten verfügbaren Daten während der Behandlung, sank der mittlere Hämoglobinwert um 2,28 g/dl (SD: 1,80) und stieg der mittlere Bilirubinwert um 24,27 µmol/l (SD: 13,51) innerhalb von neun Wochen nach der letzten Dosis in Teil B. Der mittlere FACIT-Fatigue-Score kehrte in etwa zum Ausgangswert zurück mit einer mittleren Änderung (SD) von 1,05 (8,15) gegenüber dem Ausgangswert vor Behandlungsbeginn.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Enjaymo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der primären Kälteagglutinin-Krankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Personen

Die meisten (43/66, 65 %) der in klinischen Studien mit Enjaymo zur Kälteagglutinin-Krankheit eingeschlossenen Patienten waren 65 Jahre alt oder älter. Aus den berichteten klinischen Erfahrungen sind keine Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen zwischen Patienten über 65 Jahre und jüngeren Patienten ersichtlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Sutimlimab wurde bei 24 Patienten (CARDINAL) und 42 Patienten (CADENZA) untersucht, darunter 51 Patienten, die 6500 mg, und 15 Patienten, die 7500 mg entsprechend der empfohlenen Dosierung erhielten. Die Gesamtexpositionen im Steady State bei den empfohlenen Dosierungsschemata sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 – Mittlere (SD) Werte der Expositionsparameter im Steady State

CARDINAL und CADENZA	Dosis (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg·h/ml)*
Mittelwert (SD)	6500 (n = 51) 7500 (n = 15)	1397 (721) 1107 (661)	697 449 (256 234) 576 017 (253 776)

* Abkürzungen: AUC_{ss} = Fläche unter der Kurve zwischen 2 aufeinanderfolgenden Dosen nach Erreichen des Steady States; C_{min} = Talkonzentration im Steady State, definiert als 1 Stunde vor der nächsten Dosisgabe

Der Steady State wurde in Woche 7 nach Beginn der Behandlung mit Sutimlimab mit einem Akkumulationsverhältnis von weniger als 2 erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady State in zentralen und peripheren Kompartimenten betrug bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit etwa 5,8 l.

Biotransformation

Sutimlimab ist ein Protein. Es ist allgemein bekannt, dass Antikörper durch Spaltung in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren abgebaut werden.

Elimination

Die Halbwertszeit von Sutimlimab ist abhängig von der Plasmakonzentration. Basierend auf der Gesamtklearance (lineare und nichtlineare Clearance) beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Sutimlimab 16 Tage.

Linearität/Nichtlinearität

Nach Gabe von Einzeldosen zeigte die Clearance von Sutimlimab bei Dosen von weniger als 30 mg/kg (ca. 2 g) zunächst eine steile Abnahme; die Clearance wird bei 60 bis 100 mg Sutimlimab pro kg dosisunabhängig.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Sutimlimab auf der Basis von Geschlecht, Alter, Leberfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung beobachtet. Expositionsspiegel (C_{max}, C_{min} und AUC) im Steady State wurden auf Basis der Gabe von 6500 mg (< 75 kg) und 7500 mg (≥ 75 kg) an den Tagen 0, 7 und danach alle 14 Tage geschätzt. Die

populationspharmakokinetische Analyse zeigte bei 101 männlichen und 95 weiblichen Teilnehmern vergleichbare Expositionsparameter zwischen den Geschlechtern.

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte vergleichbare Expositionsparameter bezüglich der ethnischen Herkunft der Teilnehmer (94 Weiße, 10 Schwarze, 42 Asiaten).

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass Körpergewicht und ethnische Herkunft (japanisch und nicht-japanisch) die Pharmakokinetik von Sutimlimab beeinflussten. Bei Teilnehmern mit höherem Körpergewicht wurde eine geringere Exposition beobachtet. Basierend auf dem Vergleich über mehrere Studien hinweg war die AUC₀₋₁₆₈ von Sutimlimab nach Gabe von 30 bis 100 mg/kg bei japanischen Teilnehmern um bis zu 38 % höher als bei nicht-japanischen Teilnehmern.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Sutimlimab-Konzentrationen über 100 µg/ml führten zu maximaler Hemmung des klassischen Komplementwegs. Das empfohlene Dosierungsschema führte zu einer ausreichenden Exposition gegenüber Sutimlimab im Steady State, um die klinisch relevanten Wirkungen auf Hämoglobin-, Bilirubin- und Gesamt-C4-Spiegel zu erreichen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine Studie zur erweiterten prä- und postnatalen Entwicklung (ePPND) in Cynomolgus-Affen ergab keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen auf die Entwicklung bei intravenöser Verabreichung von Sutimlimab zwischen Organogenese und Geburt mit Expositionen, die etwa dem 2-3-Fachen der AUC beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis entsprechen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Sutimlimab mit Expositionen bis zum circa 4-Fachen der Exposition bei der empfohlenen Dosis beim Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen beobachtet.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Sutimlimab durchgeführt.

Basierend auf präklinischen Studien an Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80 (E 433)
Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat (E 339)
Natriumdihydrogenphosphat (E 339)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

2 Jahre

Aufbewahrung des Arzneimittels nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 16 Stunden bei 18 °C bis 25 °C oder 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten sollten, außer das Öffnen der Durchstechflaschen und die Zubereitung im Infusionsbeutel hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch der Arzneimitteldurchstechflasche, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

22 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit Stopfen (Butylkautschuk), Versiegelung (Aluminium) und Flip-Off-Schnappdeckel.

Jede Packung enthält 1 oder 6 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Enjaymo wird als Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und ist von medizinischem Fachpersonal aseptisch zuzubereiten.

Zubereitung

1. Enjaymo aus dem Kühlschrank entnehmen. Zur Vermeidung von Schaumbildung nicht schütteln.
2. Durchstechflaschen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterziehen. Die Lösung ist eine opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit. Nicht verabreichen, wenn die Lösung verfärbt ist oder Fremdstoffe enthält.
3. Berechnetes Volumen aus der entsprechenden Anzahl an Durchstechflaschen gemäß der empfohlenen Dosierung entnehmen (siehe Tabelle 1) und in einen leeren Infusionsbeutel geben. In der Durchstechflasche verbleibende Reste verwerfen.
4. Die zubereitete Lösung sollte unverzüglich verabreicht werden. Aufbewahrungsbedingungen, siehe Abschnitt 6.3.

Verabreichung

1. Vor der Verabreichung die Infusionslösung Raumtemperatur (18 °C--25 °C) annehmen lassen. Zur Infusionsgeschwindigkeit siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2. Die Infusion sollte je nach Körpergewicht des Patienten über einen Zeitraum von 1-2 Stunden verabreicht werden. Die Infusion darf nur durch einen 0,22-µm-Filter mit Membran aus Polyethersulfon (PES) erfolgen.

Es können Infusionswärmer verwendet werden, wobei eine Temperatur von 40 °C nicht überschritten werden darf.

2. Infusionskatheter und -schlauch sollten unmittelbar vor der Infusion mit der Dosierungslösung vorgefüllt und nach Ende der Infusion sofort mit einer ausreichenden Menge (ca. 20 ml) 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.
3. Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Enjaymo Infusionslösung und Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) als Weichmacher, Ethylvinylacetat (EVA) und Polyolefin (PO); Verabreichungssets aus PVC mit DEHP als Weichmacher, DEHP-freiem Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE); sowie Durchstechflaschenadaptern aus Polycarbonat (PC) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) beobachtet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Enjaymo vertrieben wird, dafür, dass alle Angehörigen von Gesundheitsberufen, die Enjaymo voraussichtlich verschreiben werden, die folgenden Schulungsmaterialien ausgehändigt bekommen:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe
- Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten

Diese Materialien werden wichtige Sicherheitsinformationen zum wichtigen identifizierten Risiko schwerwiegender Infektionen und wichtigen potenziellen Risiko von Meningokokkeninfektionen vermitteln.

Der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe:

- Klärt Ärzte darüber auf, dass Patienten vor der Einleitung der Behandlung mit Enjaymo geimpft sein sollten (gemäß der aktuellen lokalen Impfempfehlungen für das Impfen von Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen).
- Empfiehlt die Überwachung auf frühe Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung.
- Empfiehlt eine individuelle Beratung der Patienten.

Der Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten:

- Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich des erhöhten Infektionsrisikos und der Notwendigkeit von Impfungen.
- Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome von Infektionen und der Notwendigkeit, bei deren Auftreten sofort medizinische Hilfe aufzusuchen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enjaymo 50 mg/ml Infusionslösung
Sutimlimab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1100 mg Sutimlimab in 22 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 80, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
50 mg/ml
1 Durchstechflasche
6 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Genzyme Europe BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DES BEHÄLTNISSSES: DURCHSTECHFLASCHE/GLAS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enjaymo 50 mg/ml Infusion
Sutimlimab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1100 mg Sutimlimab in 22 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat (E 339), Natriumdihydrogenphosphat (E 339), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
50 mg/ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

i. v.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Genzyme Europe BV

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Enjaymo 50 mg/ml Infusionslösung Sutimlimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittels erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Enjaymo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Enjaymo beachten?
3. Wie ist Enjaymo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Enjaymo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Enjaymo und wofür wird es angewendet?

Enjaymo enthält den Wirkstoff Sutimlimab und gehört zur Arzneimittelklasse der monoklonalen Antikörper.

In der Kälteagglutinin-Erkrankung (*cold agglutinin disease, CAD*), einer seltenen Bluterkrankung, binden bestimmte Antikörper des Immunabwehrsystems an rote Blutkörperchen. Dies führt zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen (hämolytische Anämie) durch die Aktivierung des klassischen Komplementwegs (einem Teil des Immunabwehrsystems). Enjaymo blockiert diesen Teil des Immunabwehrsystems.

Enjaymo wird zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit Kälteagglutinin-Krankheit angewendet. Dies kann die Anämie lindern und die Anzeichen der Ermüdung verringern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Enjaymo beachten?

Enjaymo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sutimlimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Enjaymo bei Ihnen angewendet wird.

Infektionen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Infektion haben, einschließlich einer bestehenden Infektion wie HIV, Hepatitis B oder Hepatitis C, oder wenn Ihre Fähigkeit zur Bekämpfung von Infektionen geschwächt ist.

Impfungen

Versichern Sie sich bei Ihrem Arzt, dass Sie alle erforderlichen Impfungen erhalten haben, auch solche gegen Meningokokken und Streptokokken.

Es wird empfohlen, dass Sie spätestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Enjaymo geimpft wurden. Beachten Sie, dass eine Impfung nicht immer vor diesen Arten von Infektionen schützen kann. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Anzeichen einer Infektion auftreten, siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich“.

Allergische Reaktionen

Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn Sie während oder nachdem Sie dieses Arzneimittel erhalten haben jegliches Anzeichen oder Symptom einer allergischen Reaktion verspüren. Für Symptome, siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Es kann bei Ihnen während oder unmittelbar nach der Infusion zu infusionsbedingten Reaktionen kommen. Informieren Sie unverzüglich das medizinische Fachpersonal, wenn in Verbindung mit der Infusion von Enjaymo Beschwerden auftreten. Für Symptome, siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Autoimmunerkrankung wie z. B. systemischen Lupus erythematoses (SLE, auch als "Lupus" bezeichnet) haben. Suchen Sie medizinische Hilfe auf, wenn Sie Symptome von SLE wie Gelenkschmerzen oder Schwellungen, Ausschlag auf den Wangen und der Nase oder unerklärliches Fieber bemerken.

Kinder und Jugendliche

Enjaymo sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da die Kälteagglutinin-Krankheit in dieser Altersgruppe im Allgemeinen nicht vorkommt.

Anwendung von Enjaymo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat bevor dieses Arzneimittels bei Ihnen angewendet wird. Es ist nicht bekannt, ob Enjaymo Auswirkungen auf das ungeborene Kind hat.

Wenn Sie schwanger sind, darf Enjaymo nur dann angewendet werden, wenn Ihr Arzt es ausdrücklich empfohlen hat.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enjaymo in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob Sie stillen oder mit Enjaymo behandelt werden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Enjaymo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg pro ml oder 77 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 3,85 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Enjaymo anzuwenden?

Enjaymo wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Es wird als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht (intravenös). Die Dosis, die Ihnen gegeben wird, ist abhängig von Ihrem Körpergewicht.

Die Infusion dauert in der Regel 1 bis 2 Stunden. Nach jeder Infusion werden Sie auf allergische Reaktionen überwacht: Nach der ersten Infusion werden Sie mindestens 2 Stunden lang überwacht. Nach den nachfolgenden Infusionen werden Sie mindestens 1 Stunde lang überwacht.

Normalerweise erhalten Sie:

- eine Anfangsdosis von Enjaymo,
- eine Dosis Enjaymo eine Woche später,
- anschließend erhalten Sie Enjaymo alle 2 Wochen.

Heiminfusion

- Sie erhalten Enjaymo für mindestens 3 Monate in einer medizinischen Einrichtung.
- Danach kann Ihr Arzt in Erwägung ziehen, dass Ihnen die Infusion von Enjaymo zu Hause verabreicht wird.
- Heiminfusionen werden von einer medizinischen Fachkraft durchgeführt.

Wenn Sie mehr Enjaymo erhalten haben, als Sie sollten

Enjaymo wird von einer medizinischen Fachkraft verabreicht. Wenn Sie vermuten, dass Sie versehentlich zu viel Enjaymo erhalten haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Enjaymo vergessen haben

Wenn Sie einen Termin, bei dem Sie Enjaymo erhalten sollten, versäumt haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Wenn Sie die Anwendung von Enjaymo abbrechen

Die Wirkung von Enjaymo nimmt nach dem Behandlungsende ab. Wenn Sie die Behandlung mit Enjaymo beenden, sollte Ihr Arzt Sie auf das erneute Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Kälteagglutinin-Krankheit überwachen. Die Symptome werden durch die Zerstörung von roten Blutkörperchen verursacht und sind unter anderem Müdigkeit, Kurzatmigkeit, schneller Herzschlag oder dunkler Urin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie sofort mit dem medizinischen Fachpersonal, das Ihnen Enjaymo verabreicht, wenn Sie jegliches Anzeichen einer allergischen Reaktion verspüren, während und kurz nachdem Sie dieses Arzneimittel erhalten haben. Die Anzeichen sind unter anderem:

- Atem- oder Schluckbeschwerden
- Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals
- Starkes Hautjucken mit rotem Ausschlag oder Hautschwellungen
- Ohnmachtsgefühl

Wenn eines dieser Symptome während der Infusion auftritt, muss die Infusion unverzüglich beendet werden.

Sprechen Sie sofort mit dem medizinischen Fachpersonal, das Ihnen Enjaymo verabreicht, wenn Sie jegliches Anzeichen einer Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion verspüren, während Sie dieses Arzneimittel erhalten. Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Die Anzeichen sind unter anderem:

- Übelkeit
- Erröten
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit
- schneller Herzschlag

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion bemerken, wie z. B.:

- Fieber mit oder ohne Ausschlag, Schüttelfrost, grippeähnliche Beschwerden, Husten/Atembeschwerden, Kopfschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, steifer Hals, steifer Rücken, Verwirrtheit, lichtempfindliche Augen, Schmerzen beim oder häufigeres Wasserlassen.
- Infektionen der Harnwege, der oberen Atemwege, von Magen und Darm, Schnupfen, laufende Nase sind sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Infektionen der unteren Atemwege, der Harnwege, Herpes-Infektionen sind häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der weiteren nachfolgenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- hoher Blutdruck
- Durchblutungsstörungen mit Hautverfärbung an Händen und Füßen bei Kälte und Stress (Raynaud Syndrom, Akrozyanose)
- Bauchschmerzen
- Übelkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
- Fieber
- Kältegefühl
- Schwindelgefühl
- Aura
- niedriger Blutdruck
- Diarrhö
- Magenbeschwerden

- Mundulkus (aphthöses Ulkus)
- Brustkorbbeschwerden
- Jucken

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Enjaymo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Enjaymo nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Die medizinische Fachkraft ist verantwortlich für die richtige Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel. Diese Maßnahme trägt damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Enjaymo enthält

- Der Wirkstoff ist Sutimlimab. Jede Durchstechflasche zu 22 ml Lösung enthält 1100 mg Sutimlimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 80 (E 433), Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat (E 339), Natriumdihydrogenphosphat (E 339) und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium (siehe Abschnitt 2., „Enjaymo enthält Natrium“).

Wie Enjaymo aussieht und Inhalt der Packung

Enjaymo ist eine opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Infusionslösung, die praktisch frei von Partikeln ist.

Jede Packung enthält 1 oder 6 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstr. 50
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zubereitung

Enjaymo wird als Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und ist von medizinischem Fachpersonal aseptisch zuzubereiten.

1. Enjaymo aus dem Kühlschrank entnehmen. Zur Vermeidung von Schaumbildung nicht schütteln.
2. Durchstechflaschen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterziehen. Die Lösung ist eine opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit. Nicht verabreichen, wenn die Lösung verfärbt ist oder Fremdstoffe enthält.
3. Berechnetes Volumen aus der entsprechenden Anzahl an Durchstechflaschen gemäß der empfohlenen Dosierung entnehmen (siehe Tabelle 1 als Referenz für Infusionen) und in einen leeren Infusionsbeutel geben. In der Durchstechflasche verbleibende Reste verwerfen.
4. Die zubereitete Lösung sollte umgehend verabreicht werden.

Verabreichung

1. Vor der Verabreichung die Infusionslösung Raumtemperatur (18 °C-25 °C) annehmen lassen. Zur Infusionsgeschwindigkeit siehe Tabelle 1. Die Infusion sollte je nach Körpergewicht des Patienten über einen Zeitraum von 1-2 Stunden verabreicht werden. Die Infusion darf nur durch einen 0,22-µm-Filter mit Membran aus Polyethersulfon (PES) erfolgen. Es können Infusionswärmer verwendet werden, wobei eine Temperatur von 40 °C nicht überschritten werden darf.
2. Infusionskatheter und -schlauch sollten unmittelbar vor der Infusion mit der Dosierungslösung vorgefüllt und nach Ende der Infusion sofort mit einer ausreichenden Menge (ca. 20 ml) 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.
3. Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Enjaymo Infusionslösung und Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) als Weichmacher,

Ethylvinylacetat (EVA) und Polyolefin (PO); Verabreichungssets aus PVC mit DEHP als Weichmacher, DEHP-freiem Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE); sowie Durchstechflaschenadaptern aus Polycarbonat (PC) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) beobachtet.

Tabelle 1 – Referenztabelle für Infusionen

Körpergewicht (Bereich)	Dosis (mg)	Anzahl an benötigten Durchstechflaschen	Volumen (ml)	Maximale Infusionsgeschwindigkeit
39 kg oder mehr bis weniger als 75 kg	6500	6	130	130 ml/Stunde
75 kg oder mehr	7500	7	150	150 ml/Stunde

Aufbewahrungsbedingungen

Ungeöffnete Durchstechflasche

- Im Kühlschrank lagern (2° C–8° C). Nicht einfrieren.
- Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch des Arzneimittels:

- Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 16 Stunden bei 18 °C bis 25 °C oder 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.
- Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten sollten, außer das Öffnen der Durchstechflaschen und die Zubereitung im Infusionsbeutel hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Heiminfusion

Heiminfusionen sind von einer medizinischen Fachkraft durchzuführen.

Die Entscheidung, eine Heiminfusion in Erwägung zu ziehen, sollte sich nach den individuellen klinischen Merkmalen des Patienten richten und die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen. Bei der Umstellung von einer Infusion im klinischen Umfeld auf eine Verabreichung zu Hause ist sicherzustellen, dass eine geeignete Infrastruktur und ausreichende Ressourcen gemäß Anweisung des behandelnden Arztes gegeben sind. Die Infusion von Enjaymo zu Hause kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusion im klinischen Umfeld gut vertragen haben und keine infusionsbedingten Reaktionen zeigten. Bei der Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause sind die zugrunde liegenden Begleiterkrankungen des Patienten und die Fähigkeit, die Anforderungen für die Heiminfusion einzuhalten, zu berücksichtigen. Darüber hinaus sollten die folgenden Kriterien beachtet werden:

- Der Patient darf keine bestehende Begleiterkrankung haben, die nach Einschätzung des Arztes bei der Heiminfusion ein größeres Risiko für den Patienten darstellt als im klinischen Umfeld. Vor Aufnahme der Heiminfusion ist eine umfassende Untersuchung erforderlich, um sicherzustellen, dass der Patient medizinisch stabil ist.
- Der Patient muss zuvor im klinischen Umfeld (stationär oder ambulant) erfolgreich für mindestens drei Monate Infusionen von Enjaymo erhalten haben, die unter Aufsicht eines Arztes oder von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit durchgeführt wurden.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Maßnahmen und Empfehlungen des behandelnden Arztes bzw. der medizinischen Fachkraft hinsichtlich der Heiminfusion zu befolgen.

- Die medizinische Fachkraft, die die Heiminfusion verabreicht, muss während der Heiminfusion und mindestens 1 Stunde nach der Infusion jederzeit verfügbar sein.

Treten bei dem Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, ist die Infusion unverzüglich abbrechen, eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten und der behandelnde Arzt zu verständigen. In solchen Fällen muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob nachfolgende Infusionen verabreicht und ggf. in einem klinischen Umfeld oder unter Überwachung in einer ambulanten Versorgungseinrichtung gegeben werden sollten.