

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enjaymo 50 mg/ml (oplossing voor) infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor infusie bevat 50 mg sutimlimab*.

Eén flacon bevat 1.100 mg sutimlimab in 22 ml

* Sutimlimab is een immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van DNA-recombinatietechniek.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing voor infusie bevat 3,5 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

(Oplossing voor) infusie

Opaalkleurige, kleurloze tot lichtgele oplossing, in wezen vrij van zichtbare deeltjes, met een pH van ongeveer 6,1 en osmolariteit van 268–312 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enjaymo is geïndiceerd voor de behandeling van hemolytische anemie bij volwassen patiënten met primaire auto-immuun hemolytische anemie met koude antistoffen (*cold agglutinin disease, CAD*).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Enjaymo moet worden toegediend door een professionele zorgverlener en onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hematologische aandoeningen.

Dosering

Patiënten moeten worden gevaccineerd volgens de meest recente lokale aanbevelingen voor patiënten met aanhoudende complementdeficiënties (zie rubriek 4.4).

De aanbevolen dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht. Voor patiënten die 39 kg tot minder dan 75 kg wegen, is de aanbevolen dosis 6.500 mg en voor patiënten die 75 kg of meer wegen, is de aanbevolen dosis 7.500 mg. Dien Enjaymo wekelijks intraveneus toe gedurende de eerste twee weken, daarna om de twee weken. Enjaymo moet worden toegediend op de aanbevolen tijdstippen van het doseringsschema, of binnen twee dagen na deze tijdstippen (zie rubriek 4.4). Enjaymo is bedoeld voor continu gebruik als chronische behandeling, tenzij de stopzetting van Enjaymo klinisch geïndiceerd is. Kortdurende episodische behandeling wordt niet aanbevolen.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden toegediend. Als de duur na de laatste dosis langer is dan 17 dagen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met wekelijkse toedieningen gedurende de eerste twee weken, gevolgd door toediening om de twee weken daarna.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met CAD van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Enjaymo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar bij de behandeling van CAD.

Wijze van toediening

Enjaymo is alleen voor intraveneuze infusie. Niet toedienen als een intraveneuze push of bolus. Voor instructies over bereiding en toediening, zie rubriek 6.6.

Na bereiding moet de Enjaymo-infusieoplossing intraveneus worden toegediend met de infusiesnelheid die wordt weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 – Infusiereferentietabel

Lichaamsgewichtsbereik	Dosis (mg)	Aantal benodigde flacons	Volume (ml)	Maximale infusiesnelheid
Meer dan of gelijk aan 39 kg tot minder dan 75 kg	6.500	6	130	130 ml/uur
75 kg of meer	7.500	7	150	150 ml/uur

Patiënten met cardiopulmonale aandoeningen kunnen de infusie gedurende 120 minuten toegediend krijgen.

Als er een bijwerking optreedt tijdens de toediening van Enjaymo, kan de infusie worden vertraagd of gestopt naar het oordeel van de arts. Als er overgevoeligheidsreacties optreden, stop dan met Enjaymo en begin met geschikte behandeling. Controleer de patiënt gedurende ten minste twee uur na voltooiing van de eerste infusie op klachten en verschijnselen van een infusie en/of overgevoeligheidsreactie. Controleer de patiënt gedurende één uur na voltooiing van de volgende infusie op klachten en verschijnselen van een infusiereactie.

Thuisinfusie

Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een professionele zorgverlener.

De beslissing om thuisinfusie te overwegen moet gebaseerd zijn op individuele klinische kenmerken van de patiënt en individuele behoeften van de patiënt. Bij de overgang van infusie in een klinische instelling naar toediening thuis moet ervoor worden gezorgd dat de nodige infrastructuur en middelen voorhanden zijn en in overeenstemming zijn met de voorschriften van de behandelende arts. Infusie van Enjaymo thuis kan worden overwogen voor patiënten die hun infusie goed hebben verdragen in een klinische instelling en geen infusiegerelateerde reacties hebben gehad. De onderliggende co-morbiditeiten van een patiënt en het vermogen om aan de vereisten voor thuisinfusie te voldoen, moeten in overweging worden genomen wanneer wordt beoordeeld of de patiënt in aanmerking komt voor thuisinfusie. Daarnaast moeten de volgende criteria worden overwogen:

- De patiënt mag geen lopende gelijktijdige aandoening hebben die, naar de mening van de arts, een groter risico met zich meebrengt wanneer de patiënt thuis een infusie krijgt in plaats van in de kliniek. Vóór het begin van de infusie thuis moet een uitgebreide evaluatie worden uitgevoerd om te verzekeren dat de patiënt medisch stabiel is.
- De patiënt moet met succes een Enjaymo-infusie hebben ontvangen in een klinische omgeving (ziekenhuis of poliklinisch) voor ten minste één toediening onder toezicht van een arts of zorgverlener met ervaring in de behandeling van patiënten met CAD.
- De patiënt moet bereid zijn en in staat zijn om te voldoen aan de procedures voor thuisinfusie en de aanbevelingen van de behandelend arts of zorgverlener.
- De zorgverlener die de infusie thuis toedient, moet tijdens de thuisinfusie en gedurende ten minste 1 uur na de infusie te allen tijde beschikbaar zijn.

Indien de patiënt tijdens de thuisinfusie bijwerkingen ondervindt, dient het infusieproces onmiddellijk te worden gestopt, dient geschikte medische behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.4) en dient de behandelend arts te worden ingelicht. In dergelijke gevallen moet de behandelend arts beslissen of er daaropvolgende infusies moeten plaatsvinden en zo ja, of de infusies moeten worden toegediend in een ziekenhuis of in een poliklinische zorgomgeving onder toezicht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Enjaymo richt zich op de klassieke complementroute die zich specifiek bindt aan complementeiwitcomponent 1, s subcomponent (C1s) waardoor de splitsing van complementeiwit C4 wordt voorkomen. Hoewel de lectine- en alternatieve routes niet worden beïnvloed, kunnen patiënten een verhoogde vatbaarheid hebben voor ernstige infecties, met name infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën zoals *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*. Patiënten moeten worden gevaccineerd tegen ingekapselde bacteriën voordat de behandeling met Enjaymo wordt gestart, zie “Vaccinaties” hieronder.

In klinische studies met CAD zijn ernstige infecties, waaronder sepsis, gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enjaymo (zie rubriek 4.8). Enjaymo mag niet worden gestart bij patiënten met actieve, ernstige infecties. Patiënten moeten worden gecontroleerd op vroege klachten en verschijnselen van infecties en moeten worden geïnformeerd om onmiddellijke medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen zich voordoen.

Patiënten met virale hepatitis en hiv werden uitgesloten van de klinische studies. Vóór en tijdens de behandeling moeten patiënten hun arts op de hoogte brengen als ze gediagnosticeerd zijn met hepatitis B, hepatitis C of hiv-infectie. Wees voorzichtig bij het behandelen van patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis B, hepatitis C of hiv-infectie.

Vaccinaties

Vaccineer patiënten volgens de meest recente lokale aanbevelingen voor patiënten met aanhoudende complementdeficiënties, waaronder meningokokken- en streptokokkenvaccins. Vaccineer patiënten opnieuw in overeenstemming met de lokale aanbevelingen.

Immuniseer patiënten zonder een voorgeschiedenis van vaccinatie tegen gekapselde bacteriën ten minste 2 weken vóór de ontvangst van de eerste dosis Enjaymo. Als dringende Enjaymo-therapie geïndiceerd is bij een niet-gevaccineerde patiënt, dien dan zo snel mogelijk vaccin(s) toe. De voordelen en risico's van antibioticaprofylaxe ter voorkoming van infecties bij patiënten die Enjaymo krijgen, zijn niet vastgesteld.

Overgevoeligheidsreacties

Net als bij andere eiwitproducten kan toediening van Enjaymo leiden tot overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie. In klinische studies werden geen ernstige overgevoeligheidsreacties waargenomen bij Enjaymo. Als er overgevoeligheidsreacties optreden, stop dan met Enjaymo en start met geschikte behandeling.

Infusiegerelateerde reacties

Toediening van Enjaymo kan leiden tot infusiegerelateerde reacties tijdens of onmiddellijk na de infusie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gecontroleerd op infusiegerelateerde reacties, de infusie moet worden onderbroken als een reactie optreedt en geschikte behandeling moet worden gestart.

Systemische lupus erythematoses (SLE)

Personen met een erfelijke klassieke complementdeficiëntie lopen een hoger risico op het krijgen van SLE. Patiënten met SLE werden uitgesloten van klinische studies met Enjaymo. Patiënten die worden behandeld met Enjaymo moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van SLE en op de juiste manier worden beoordeeld. Wees voorzichtig met het gebruik van Enjaymo bij patiënten met SLE of bij patiënten waarbij klachten en verschijnselen van SLE ontstaan.

Monitoring van CAD-manifestaties na stopzetting van Enjaymo

De effecten op hemolyse verminderen na het einde van de behandeling. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van hemolyse in geval van stopzetting van de behandeling.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg per ml of 77 mg natrium per flacon, overeenkomend met 3,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Enjaymo is een onwaarschijnlijke kandidaat voor cytochroom P450-gemedieerde geneesmiddelinteracties, omdat het een recombinant humaan eiwit is. De interactie van sutimlimab met substraten van CYP's is niet onderzocht. Echter, sutimlimab verlaagt bij patiënten de niveaus van pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-6 waarvan bekend is dat het de expressie van specifieke hepatische CYP450-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4) onderdrukt. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het starten of stopzetten van de behandeling met sutimlimab bij patiënten die ook substraten krijgen van CYP450 3A4, 1A2, 2C9 of 2C19, met name degenen met een smalle therapeutische index (zoals warfarine, carbamazepine, fenytoïne en theofylline) en doses worden aangepast indien nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van sutimlimab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat menselijke IgG-antilichamen de placentabarière passeren; daarom kan sutimlimab van de moeder op de zich ontwikkelende foetus worden overgedragen.

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van sutimlimab tijdens de zwangerschap te vermijden. Sutimlimab mag tijdens de zwangerschap alleen worden gegeven als dit duidelijk is geïndiceerd.

Borstvoeding

Het is bekend dat menselijke IgG's gedurende de eerste dagen na de geboorte in moedermelk worden uitgescheiden, waarna dit spoedig tot lage concentraties daalt; bijgevolg kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten. Het is niet bekend of sutimlimab/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sutimlimab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Effecten van sutimlimab op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht bij dieren. In herhaalde dosisonderzoeken met sutimlimab met blootstellingen tot ongeveer 5 keer de aanbevolen dosis voor mensen, werden geen effecten op voortplantingsorganen waargenomen bij cynomolgusapen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enjaymo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Enjaymo in klinische studies CADENZA en CARDINAL waren hoofdpijn, hypertensie, infectie van de urinewegen, infectie van de luchtwegen, nasofaryngitis, misselijkheid, buikpijn, infusiegerelateerde reacties en cyanose (gemeld als acrocyanose).

Bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsbeoordeling van Enjaymo bij patiënten met CAD was voornamelijk gebaseerd op de gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie (CADENZA) en een open-label studie met één enkele groep (CARDINAL).

In tabel 2 staan bijwerkingen vermeld die zijn waargenomen in de CADENZA- en CARDINAL-studies, gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en frequentie, met gebruikmaking van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 – Lijst van bijwerkingen in CADENZA- en CARDINAL-studies

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie Cystitis Infecties van de bovenste luchtwegen ^a Nasofaryngitis ^b Gastro-enteritis Rhinitis	Infecties van de onderste luchtwegen ^c Urosepsis Escherichia urineweginfectie Bacteriële urineweginfectie Bacteriële cystitis Orale herpes Herpes simplex viremie Herpes zoster Herpes simplex
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts ^f Koud voelen ^f Infusiegerelateerde reacties ^f
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Aura ^f Duizeligheid ^{f*}
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^d Cyanose (gemeld als acrocyanose) Fenomeen van Raynaud	Hypotensie ^{f*} Stress cardiomyopathie ^f
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn ^e Misselijkheid	Diarree ^f Dyspepsie ^f Afteuze zweer ^f
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Ongemak op de borst ^{f*}
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus ^{f*}

^a**Infecties van de bovenste luchtwegen:** infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, virale infectie van de bovenste luchtwegen.

^b**Nasofaryngitis:** nasofaryngitis, faryngitis

^c**Infecties van de onderste luchtwegen:** klebsiella-pneumonie, COVID-19-pneumonie, infectie van de onderste luchtwegen, virale infectie van de luchtwegen, infectie van de luchtwegen, longontsteking

^d**Hypertensie:** hypertensie, verhoogde bloeddruk, essentiële hypertensie, hypertensieve crisis, witte-jas-hypertensie

^e**Buikpijn:** buikpijn, buikpijn onder, buikpijn boven, gevoelige buik

^f**Infusiegerelateerde reacties:** alle gevallen deden zich voor binnen 24 uur na het begin van de ENJAYMO-infusie. *Voorvallen die wijzen op overgevoeligheidsreacties zijn opgenomen in de tabel.

Ernstige infecties

Van de 66 patiënten die deelnamen aan de studies CADENZA en CARDINAL werden ernstige infecties gemeld bij 10 (15,2%) patiënten. Ernstige infecties vermeld in de bijwerkingentabel omvatten luchtweginfectie (klebsiella-pneumonie [n=1], luchtweginfectie [n=1], COVID-19-pneumonie [n=1]), urineweginfectie (urosepsis [n=1], urineweginfectie [n=1], bacteriële urineweginfectie [n=1]), herpes zoster (n=1). Sutimlimab werd gestopt bij een patiënt vanwege een ernstige infectie van klebsiella-pneumonie met fatale afloop. Er werden geen andere fatale voorvallen van infecties gemeld. Zie rubriek 4.4 voor informatie over vaccinatieaanbevelingen voor ernstige infecties en voor het controleren van vroege klachten en verschijnselen van infecties.

Immunogeniciteit

Immunogeniciteit van sutimlimab werd beoordeeld bij CAD-patiënten in de studies CARDINAL en CADENZA bij baseline, tijdens de behandelperiode en aan het einde van de behandeling (week 26). Bij twee van de 24 patiënten (8,3%) die in de CARDINAL-studie zijn geïncubeerd en die ten minste één dosis sutimlimab hebben gekregen, vormden zich bij de behandeling antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug-antibodies* – ADA's). Bij CADENZA vormden zich bij 6 van de 42 patiënten die werden behandeld met sutimlimab (14,3%) bij de behandeling ADA's. Deze ADA's waren van voorbijgaande aard met lage titer en werden niet geassocieerd met veranderingen in het farmacokinetische profiel, klinische respons of bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij patiënten die een overdosis krijgen, wordt onmiddellijke onderbreking van de infusie en nauwlettende controle aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, complementremmers, ATC-code: L04AJ04

Werkingsmechanisme

Sutimlimab is een IgG, subklasse 4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) dat de klassieke complementroute remt en zich specifiek bindt aan complementeiwitcomponent 1, subcomponent (C1s), een serineprotease die C4 splitst. De activiteiten van de lectine- en alternatieve complementroutes worden niet geremd door sutimlimab. Remming van de klassieke complementroute op het niveau van C1s voorkomt afzetting van complementopsonines op het oppervlak van rode bloedcellen, wat resulteert in remming van hemolyse bij patiënten met CAD, voorkomt het genereren van pro-inflammatoire anafylatoxinen C3a en C5a en het downstream terminale complementcomplex C5b-9.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Meer dan 90% remming van klassieke complementroute werd waargenomen na de eerste infusie met Enjaymo en de C4-niveaus werden hersteld naar normale niveaus (0,2 g/l) bij CAD-patiënten binnen één week na de eerste dosis Enjaymo.

De veiligheid en werkzaamheid van Enjaymo bij patiënten met koudeagglutinatieszijkte (CAD) werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (CADENZA) bij 42 patiënten (n=22 met Enjaymo en n=20 met placebo) en in een open-label fase 3-studie met één groep (CARDINAL) bij 24 patiënten met een duur van 26 weken. Na voltooiing van de zes maanden durende behandelperioden (deel A) bleven patiënten in beide studies Enjaymo ontvangen in een langdurige veiligheids- en duurzaamheidsverlengingsfase (deel B) voor nog eens 12 maanden (CADENZA) en 24 maanden (CARDINAL) nadat de laatste patiënt deel A had afgemaakt. Beide studies omvatten een 9 weken durende opvolging na de laatste dosis Enjaymo. De belangrijkste geschiktheidscriteria waren een hemoglobine (Hgb) ≤ 10 g/dl bij de baseline en actieve hemolyse met een bilirubinegehalte boven het normale referentiebereik. Patiënten met koudeagglutinesyndroom (CAS) werden uitgesloten. Patiënten in de CADENZA-studie hadden geen voorgeschiedenis van transfusie binnen 6 maanden, of meer dan één bloedtransfusie in de 12 maanden voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, terwijl patiënten in de CARDINAL-studie een voorgeschiedenis hadden van ten minste één gedocumenteerde bloedtransfusie binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving in de studie. De patiënten kregen 6.500 mg voor 39- <75 kg of 7500 mg Enjaymo voor ≥ 75 kg intraveneus toegediend gedurende ongeveer 60 minuten op Dag 0, Dag 7, en daarna om de 14 dagen. Belangrijke baselinekenmerken van de studiepopulatie worden samengevat in tabel 3 hieronder.

Tabel 3 – Baselinekenmerken van patiënten opgenomen in de klinische studies

Parameter	Statistische gegevens	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N=20	Enjaymo N=22	Enjaymo N=24
Leeftijd	Gemiddelde Min., max.	68,2 51; 83	65,3 46; 88	71,3 55; 85
Geslacht	n (%)	4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Man				
Vrouw		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Lichaamsgewicht	Gemiddeld, kg Min., max.	64,9 48; 95	66,8 39; 100	67,8 40; 112
Hemoglobine	Gemiddeld, g/dl	9,33	9,15	8,59
Bilirubine (totaal)*	$\mu\text{mol/l}$	35,77 (1,75 X ULN)	41,17 (2 X ULN)	53,26 (2,6 X ULN [†])
Voorgeschiedenis van transfusie	Gemiddeld aantal transfusies (bereik)	0	0	3,2 (1; 19)
Binnen de afgelopen 6 maanden				
Binnen de afgelopen 12 maanden				
FACIT [†] -Vermoeidheidsschaal	Gemiddelde	32,99	31,67	32,5

*N=21 in CARDINAL; placebo N=18 en Enjaymo N= 20 in CADENZA, voor bilirubinegegevens met uitzondering van patiënten met een positief of geen beschikbaar testresultaat voor het syndroom van Gilbert.

[†]ULN: Bovengrens van normaal [*upper limit of normal*], FACIT: Functionele beoordeling van behandeling voor chronische ziekte [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*] (FACIT-vermoeidheid wordt gemeten op een schaal van 0 (ergste vermoeidheid) tot 52 (geen vermoeidheid))

CADENZA-studie

Tweeënveertig patiënten werden gerandomiseerd om Enjaymo (n=22); of placebo (n=20) te krijgen tot week 25.

De werkzaamheid was gebaseerd op het aandeel patiënten dat voldeed aan de criteria voor het primaire eindpunt: een toename ten opzichte van de baseline in Hgb-niveau $\geq 1,5$ g/dl op het tijdstip van de beoordeling van de behandeling (gemiddelde waarde van week 23, 25 en 26), geen bloedtransfusie van week 5 tot en met week 26, en geen behandeling voor CAD buiten wat toegestaan was volgens het protocol van week 5 tot en met week 26. Een patiënt kreeg een bloedtransfusie als hij/zij aan de volgende hemoglobinedrempel voldeed: Hgb < 7 g/dl of voor een Hgb < 9 g/dl met symptomen. Verboden behandelingen waren rituximab alleen of in combinatie met cytotoxische middelen.

De werkzaamheid werd verder beoordeeld aan de hand van de volgende twee belangrijke secundaire eindpunten: gebaseerd op het effect van Enjaymo op de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in Hgb en de FACIT-vermoeidheidsscore om de verandering in kwaliteit van leven te beoordelen. Aanvullende secundaire eindpunten waren: laboratoriummetingen van hemolyse, waaronder gemiddelde verandering van de totale bilirubine waarde ten opzichte van de baseline. Ondersteunende werkzaamheidsgegevens die werden verzameld, omvatten transfusiegebruik na vijf weken behandeling.

Werkzaamheidsresultaten worden beschreven in tabel 4..

Tabel 4 – Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CAD in de CADENZA-studie – Deel A

Parameter	Statistische gegevens	Placebo N=20	Enjaymo N=22	Behandelingseffect
Responder^a	% (95 %-BI)	3 (15,0) (3,2; 37,9)	16 (72,7) (49,8; 89,3)	
	Oddsratio (95%-BI)			15,94 (2,88; 88,04)
	p-waarde			<0,001
Hemoglobine	Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (LS [†] gemiddelde), g/dl	0,09	2,66	2,56
	95%-BI van LS gemiddelde	(-0,5; 0,68)	(2,09; 3,22)	(1,75; 3,38)
	p-waarde			<0,001
Gemiddeld aantal transfusies (week 5 tot week 26)	n (SD)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
FACIT[†]-vermoeidheidsschaal	Gemiddelde	33,66	43,15	
	Gemiddelde verandering vanaf de baseline (LS [†] gemiddelde)	1,91	10,83	8,93
	95%-BI van LS gemiddelde	(-1,65; 5,46)	(7,45; 14,22)	(4; 13,85)
	p-waarde			<0,001
Totaalbilirubine*	Gemiddeld, μ mol/l	33,95	12,12	
	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline	-1,83	-22,13	NC

Parameter	Statistische gegevens	Placebo N=20	Enjymo N=22	Behandelingseffect
	Aantal genormaliseerde patiënten (%)	4 (22,2 %)	15 (88,2)	

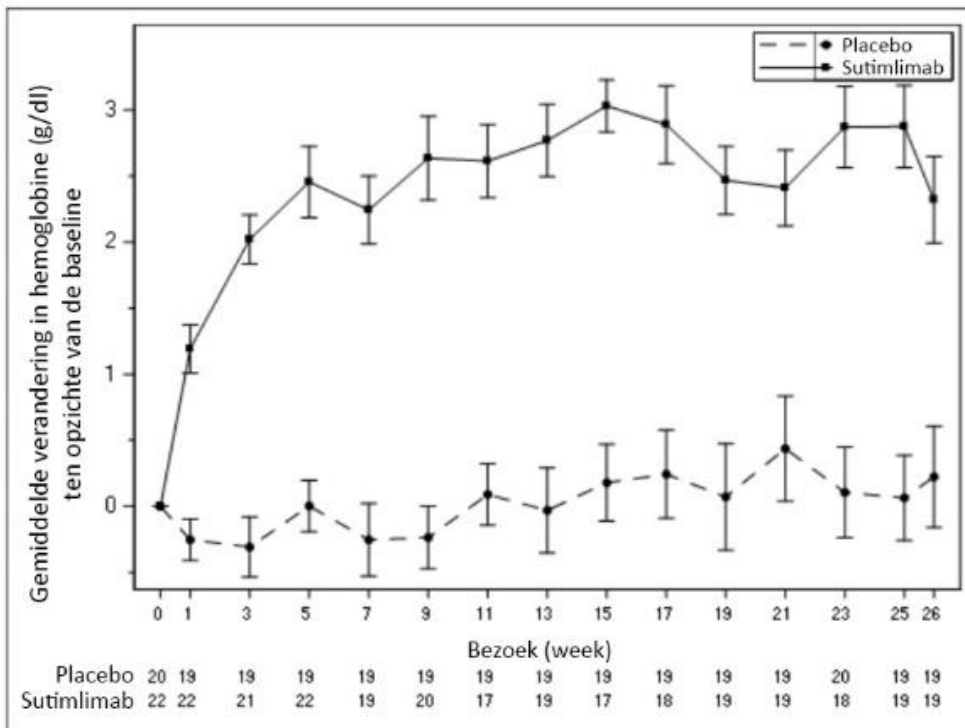
^aEen responder werd gedefinieerd als een patiënt met een stijging van de Hgb-spiegel $\geq 1,5$ g/dl ten opzichte van de baseline op het tijdstip van de beoordeling van de behandeling (gemiddelde waarde van week 23, 25 en 26), geen bloedtransfusie van week 5 tot en met week 26, en geen behandeling voor CAD buiten wat was toegestaan volgens het protocol van week 5 tot en met week 26.

*N=18 voor placebo en N=17 voor Enjymo, voor bilirubine gegevens met uitzondering van patiënten met een positief of geen beschikbaar testresultaat voor het syndroom van Gilbert

†LS: Minste kwadraat [*Least Square*], FACIT: Functionele beoordeling van behandeling voor chronische ziekte, NC = niet berekend [*not calculated*]

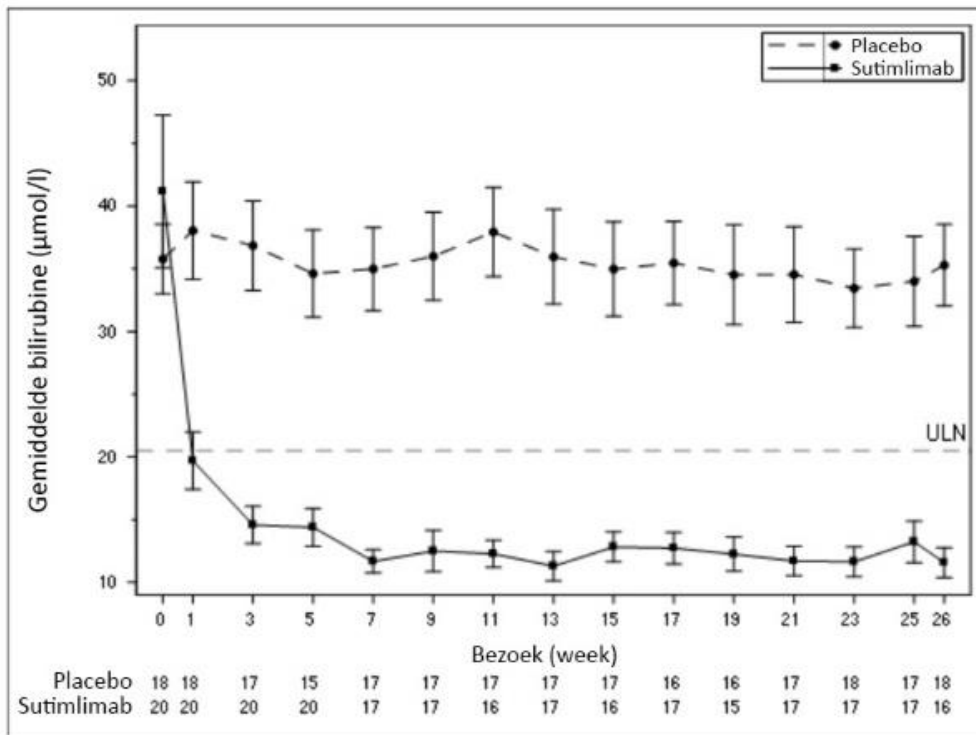
De gemiddelde verandering in hemoglobine (Hgb) ten opzichte van de baseline is weergegeven in afbeelding 1 hieronder.

Afbeelding 1 – CADENZA-studie Deel A: Plot van gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in hemoglobine (g/dl) (+/- SE) per bezoek



De gemiddelde bilirubineniveaus per bezoek worden weergegeven in afbeelding 2 hieronder.

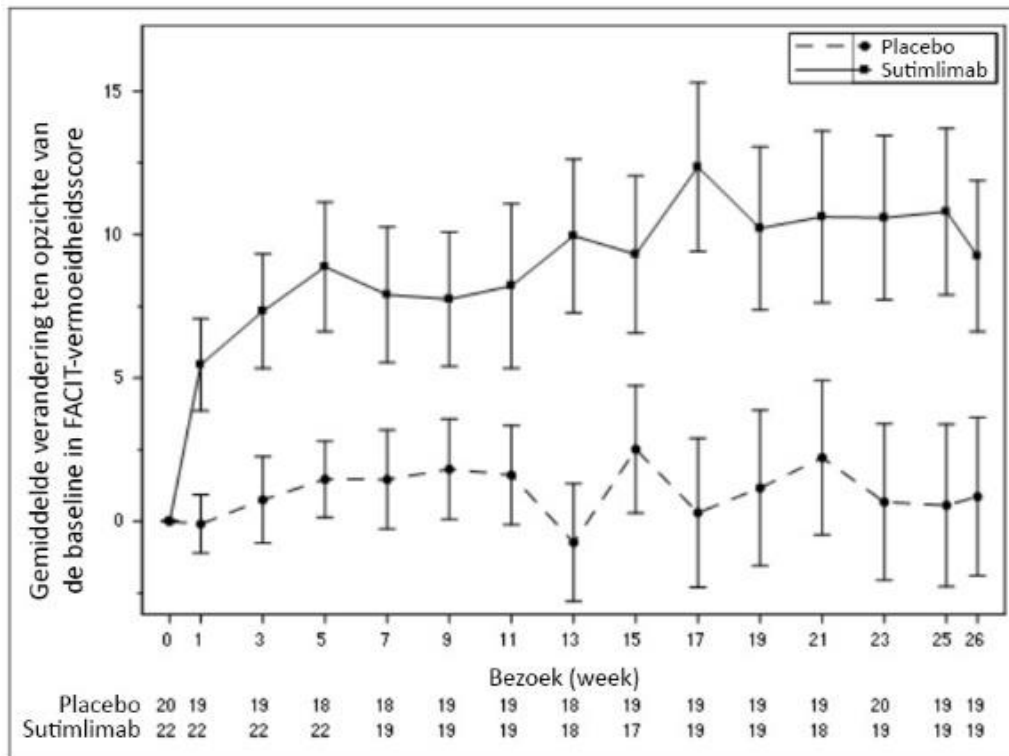
Afbeelding 2 – CADENZA-studie Deel A: Plot van gemiddeld bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) (+/- SE) per bezoek (met uitzondering van proefpersonen met positieve of onbekende testresultaten van het syndroom van Gilbert)



Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In deel A worden verhogingen in gemiddelde FACIT-vermoeidheidsscores weergegeven in onderstaande afbeelding 3.

Afbeelding 3 – CADENZA-studie Deel A: Plot van gemiddelde verandering in FACIT-vermoeidheidsscore (SE) per bezoek – waargenomen – volledige analyseset



In deel B werden de gemiddelde hemoglobinespiegels >11 g/dl gehandhaafd en werd aanhoudende normalisatie van de gemiddelde bilirubinespiegels waargenomen, wat wijst op een aanhoudende afname van hemolyse. Verbeteringen in de FACIT-vermoeidheidsscore waargenomen in deel A werden gehandhaafd.

Na de laatste dosis Enjaymo in de studie werden klachten en verschijnselen van recidiverende hemolyse waargenomen. Gemiddelde hemoglobine, negen weken na de laatste dosis in deel B, nam af met 2,41 g/dl standaarddeviatie (SD: 2,21) en gemiddelde bilirubine nam toe met 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (SD: 18,14) ten opzichte van de laatst beschikbare waarden tijdens de behandeling. De gemiddelde FACIT-vermoeidheidsscore keerde terug naar bijna baselineniveaus op 31,29, met een gemiddelde SD-verandering ten opzichte van baseline van -1,40 (11,48).

CARDINAL-studie

Vierentwintig patiënten kregen Enjaymo toegediend tot en met week 25.

De werkzaamheid was gebaseerd op het aandeel patiënten dat voldeed aan de criteria voor het primair eindpunt: een toename ten opzichte van de baseline in Hgb-niveau ≥ 2 g/dl of een Hgb-niveau ≥ 12 g/dl op het tijdstip van beoordeling van de behandeling (gemiddelde waarde van week 23, 25 en 26), geen bloedtransfusie van week 5 tot en met week 26, en geen behandeling voor CAD buiten wat toegestaan was volgens het protocol vanaf week 5 tot en met week 26. Een patiënt kreeg een bloedtransfusie als hij/zij aan de volgende hemoglobinedrempel voldeed: Hgb < 7 g/dl of voor een Hgb < 9 g/dl met symptomen. Verboden behandelingen waren rituximab alleen of in combinatie met cytotoxische middelen.

De werkzaamheid werd verder beoordeeld aan de hand van de volgende secundaire eindpunten: gebaseerd op het effect van Enjaymo op Hgb en laboratoriummetingen van hemolyse, inclusief gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in totaalbilirubine. Verandering in kwaliteit van leven werd beoordeeld aan de hand van gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de FACIT-vermoeidheidsscore als secundair eindpunt. Ondersteunende werkzaamheidsgegevens die werden verzameld, omvatten transfusiegebruik na vijf weken behandeling.

Tabel 5 toont werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CAD in de CARDINAL-studie.

Tabel 5 – Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CAD in de CARDINAL-studie – Deel A

Parameter	Statistische gegevens	ENJAYMO N=24
Responder^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobine	Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (LS [†] gemiddelde), g/dl 95%-BI van LS gemiddelde	2,60 (0,74; 4,46)
Gemiddeld aantal transfusies (week 5 tot week 26)	n	0,9
Totaal bilirubine[*]	Gemiddeld, µmol/l Gemiddelde verandering vanaf de baseline (LS [†] gemiddelde) Aantal genormaliseerde patiënten (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT[†]-vermoeidheidsschaal	Gemiddelde Gemiddelde verandering vanaf de baseline (LS [†] gemiddelde) 95%-BI van LS gemiddelde	44,26 10,85 (8,0; 13,7)

^aEen responder werd gedefinieerd als een patiënt met een stijging van het Hgb-gehalte ten opzichte van de baseline ≥ 2 g/dl of een Hgb-gehalte ≥ 12 g/dl op het tijdstip van de evaluatie van de behandeling (gemiddelde waarde van week 23, 25 en 26), geen bloedtransfusie van week 5 tot en met week 26, en geen behandeling voor CAD buiten hetgeen volgens het protocol was toegestaan van week 5 tot en met week 26.

*N=21 voor bilirubinegegevens met uitzondering van patiënten met het syndroom van Gilbert

†LS: Minste kwadraat, ULN: Bovengrens van normaal, FACIT: Functionele beoordeling van behandeling voor chronische ziekte

In deel B werden de gemiddelde hemoglobinespiegels >11 g/dl gehandhaafd en werd aanhoudende normalisatie van de gemiddelde bilirubinespiegels waargenomen, wat wijst op een aanhoudende afname van hemolyse.

Na de laatste dosis Enjaymo in de studie werden klachten en verschijnselen van recidiverende hemolyse waargenomen. Gemiddelde hemoglobine, negen weken na de laatste dosis in deel B, daalde met 2,28 g/dl (SD: 1,80) en gemiddelde bilirubine steeg met 24,27 µmol/l (SD: 13,51) ten opzichte van de laatst beschikbare waarden tijdens de behandeling. De gemiddelde FACIT-vermoeidheidsscores keerden terug naar de baseline, met een gemiddelde SD-verandering ten opzichte van de baselinewaarden vóór de behandeling van 1,05 (8,15).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Enjaymo in alle subgroepen van de pediatrische populatie voor de behandeling van primaire auto-immuun hemolytische anemie met koude antistoffen (*cold agglutinin disease, CAD*) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Ouderen

De meerderheid van de patiënten (43/66, 65%) die in de klinische studies met Enjaymo voor CAD waren opgenomen, waren 65 jaar of ouder. Uit gerapporteerde klinische ervaring zijn geen verschillen in respons tussen 65-plussers en jongere patiënten gebleken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van sutimlimab werd gekarakteriseerd bij 24 patiënten (CARDINAL) en 42 patiënten (CADENZA), waaronder 51 patiënten die werden behandeld met 6.500 mg en

15 patiënten met 7.500 mg volgens de aanbevolen dosering. De totale blootstellingen bij steady state van het voorgestelde doseringsschema worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6 – Gemiddelde (SD) parameters voor blootstelling in de stabiele toestand

CARDINAL en CADENZA	Dosis (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg·u/ml)*
Gemiddelde (SD)	6.500 (n=51) 7.500 (n=15)	1.397 (721) 1.107 (661)	697449 (256234) 576017 (253776)

* Afkortingen: AUC_{ss} = gebied onder de curve tussen 2 opeenvolgende doses nadat steady state is bereikt [*area under the curve between 2 consecutive doses after steady state is achieved*]; C_{min} = dalconcentratie bij steady state gedefinieerd als 1 uur voorafgaand aan de volgende dosistoediening

Steady state werd bereikt in week 7 na het starten van de behandeling met sutimlimab, met een accumulatieverhouding van minder dan 2.

Distributie

Het distributievolume bij steady state in centrale en perifere compartimenten was ongeveer 5,8 L bij patiënten met CAD.

Biotransformatie

Sutimlimab is een eiwit. Het wordt algemeen erkend dat antilichamen worden gemetaboliseerd door degradatie in kleine peptiden en individuele aminozuren.

Eliminatie

De halfwaardetijd van sutimlimab is afhankelijk van de plasmaconcentratie. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van sutimlimab bij steady state op basis van de totale klaring (lineaire en niet-lineaire klaring) is 16 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

Na eenmalige doses vertoonde de klaring van sutimlimab een steile initiële daling bij doses lager dan 30 mg/kg (~ 2 g), en werd onafhankelijk van de dosis tussen 60 en 100 mg/kg sutimlimab.

Speciale populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van sutimlimab op basis van geslacht, leeftijd, leverfunctiestoornis of nierfunctiestoornis. Blootstellingsniveaus (C_{max}, C_{min} en AUC) bij steady state werden geschat op basis van 6.500 mg (<75 kg) en 7.500 mg (≥75 kg) op dag 0, 7 en daarna om de 14 dagen. De farmacokinetische populatieanalyse toonde vergelijkbare blootstellingsparameters aan tussen geslachten met 101 mannelijke en 95 vrouwelijke deelnemers.

De farmacokinetische populatieanalyse toonde vergelijkbare blootstellingsparameters aan met het ras van de deelnemer (94 wit, 10 zwart, 42 Aziatisch).

Farmacokinetische populatieanalyse toonde aan dat lichaamsgewicht en etniciteit (Japans versus niet-Japans) de farmacokinetiek van sutimlimab beïnvloedden. Lagere blootstelling werd waargenomen bij deelnemers met een hoger lichaamsgewicht. Op basis van vergelijkingen tussen onderzoeken was sutimlimab AUC₀₋₁₆₈ na 30 tot 100 mg/kg tot 38 % hoger bij Japanse proefpersonen dan bij niet-Japanse deelnemers.

Relatie(s) farmacokinetiek/farmacodynamiek

Sutimlimabconcentratie boven 100 µg/ml resulteerde in maximale remming van de klassieke complementroute. Het voorgestelde doseringsschema resulteerde in adequate blootstelling aan sutimlimab bij steady state om klinisch relevante effecten op Hgb-, bilirubine- en totale C4-niveaus te bieden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een verbeterd pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek (*enhanced pre- and post-natal development, ePPND*) bij cynomolgusapen heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor nadelige ontwikkelingsresultaten bij intraveneuze toediening van sutimlimab tijdens organogenese tot en met de bevalling, bij blootstellingen die ongeveer 2–3 keer zo hoog zijn als de AUC bij de mens bij de maximaal aanbevolen dosis. In onderzoeken met herhaalde dosering met sutimlimab met blootstellingen tot ongeveer 4 keer de aanbevolen dosis voor mensen werden geen effecten op voortplantingsorganen waargenomen bij cynomolgusapen.

Er zijn geen onderzoeken met dieren uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van sutimlimab te beoordelen.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van niet-klinische onderzoek bij cynomolgusapen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 80 (E 433)
Natriumchloride
Dibasisch natriumfosfaat (E 339)
Monobasisch natriumfosfaat (E 339)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon:

3 jaar

Bewaren van het geneesmiddel na opening:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 16 uur bij 18°C tot 25°C of gedurende 72 uur bij 2°C tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen deze normaal gesproken niet langer duren dan 24 uur bij 2°C tot 8°C of 8 uur bij kamertemperatuur, tenzij het openen van de flacon en het samenvoegen in de infuuszak heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening van de geneesmiddelflacon, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

22 ml oplossing in flacon (type I glas) met een stop (butylrubber), verzegeling (aluminium) en een flip-off dop.

Elke verpakking bevat 1 of 6 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Enjaymo wordt geleverd als een oplossing in een injectieflacon met één dosis en moet door een professionele zorgverlener worden bereid met behulp van een aseptische techniek.

Bereiding

1. Haal Enjaymo uit de koelkast. Schud de flacon niet, om schuimvorming tot een minimum te beperken.
2. Het vaccin moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Enjaymo-oplossing is een opaalachtige en kleurloze tot lichtgele vloeistof. Niet toedienen als het verkleurd is of als er andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
3. Trek het berekende volume Enjaymo op uit het juiste aantal flacons op basis van de aanbevolen dosis (zie tabel 1) en voeg dit toe aan een lege infuuszak. Voer het eventueel ongebruikt deel dat in de flacon is achtergebleven af.
4. De bereide oplossing moet onmiddellijk worden toegediend. Voor bewaarcondities, zie rubriek 6.3.

Toediening

1. Laat de oplossing voor infusie vóór toediening op kamertemperatuur komen (18°C–25°C). Zie tabel 1 voor de infusiesnelheid. De infusie moet gedurende 1–2 uur worden toegediend, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Dien de infusie met Enjaymo alleen toe via een filter van 0,22 micron met een polyethersulfon (PES) membraan. Infuusverwarmers mogen worden gebruikt, de temperatuur moet onder 40°C blijven.
2. Het infuuskatheter en de infuus slang moeten onmiddellijk vóór de infusie worden voorgevuld met de doseringsoplossing en onmiddellijk na voltooiing van de infusie worden gespoeld met voldoende hoeveelheid (ongeveer 20 ml) 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
3. Er zijn geen incompatibiliteiten waargenomen tussen de Enjaymo-infusieoplossing en infuuszakken gemaakt van bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) geplastificeerd polyvinylchloride (PVC), ethylveylacetaat (EVA) en polyolefine (PO); toedieningssets gemaakt van DEHP-geplastificeerd PVC, DEHP-vrij polypropyleen (PP) en polyethyleen (PE); en flaconadapters gemaakt van polycarbonaat (PC) en acrylonitril-butadien-styreen (ABS).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 november 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Enjaymo op de markt wordt gebracht, alle professionele zorgverleners die naar verwachting Enjaymo gaan voorschrijven, het volgende educatieve materiaal krijgen:

- Handleiding voor artsen
- Handleiding voor patiënten

In deze hulpmiddelen worden belangrijke veiligheidsboodschappen over het belangrijke geïdentificeerde risico op ernstige infecties en het belangrijke potentiële risico op meningokokkeninfecties gecommuniceerd.

Voor de Handleiding voor artsen:

- Informeer artsen dat patiënten moeten worden gevaccineerd (volgens de meest actuele lokale vaccinatierichtlijnen voor gebruik van vaccins bij patiënten met aanhoudende complementdeficiënties) voorafgaand aan het starten van Enjaymo.
- Beveel tijdens de behandeling controle aan op vroege klachten en verschijnselen van infectie.
- Beveel individuele begeleiding aan.

Voor de Handleiding voor patiënten:

- Verbeter het bewustzijn van een verhoogd risico op infectie en de noodzaak van vaccinatie.
- Verbeter het bewustzijn van vroege klachten en verschijnselen van infecties en de noodzaak om onmiddellijk medische hulp in te roepen als deze zich voordoen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enjaymo 50 mg/ml oplossing voor infusie
sutimlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 1.100 mg sutimlimab in 22 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Polysorbaat 80, natriumchloride, dibasisch natriumfosfaat, monobasisch natriumfosfaat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
50 mg/ml
1 flacon
6 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Scan voor meer informatie de QR-code of ga naar www.enjaymo.info.sanofi

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PRIMAIRE ETIKET: FLACON (GLAS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enjaymo 50 mg/ml infusie
sutimlimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat 1.100 mg sutimlimab in 22 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Polysorbaat 80 (E 433), natriumchloride, dibasisch natriumfosfaat (E 339), monobasisch natriumfosfaat (E 339), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
50 mg/ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

i.v.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enjaymo 50 mg/ml oplossing voor infusie sutimlimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts u dat heeft verteld.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enjaymo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Enjaymo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enjaymo bevat de werkzame stof sutimlimab en behoort tot een klasse geneesmiddelen die monoklonale antilichamen worden genoemd.

In de zeldzame bloedaandoening primaire auto-immuun hemolytische anemie met koude antistoffen (*cold agglutinin disease*, CAD), binden bepaalde antilichamen van het immuunverdedigingssysteem aan rode bloedcellen. Dit veroorzaakt afbraak van rode bloedcellen (hemolytische anemie) door activatie van de klassieke complementroute (een onderdeel van het immuunverdedigingssysteem). Enjaymo blokkeert de activatie van dit gedeelte van het immuunverdedigingssysteem.

Enjaymo wordt gebruikt voor de behandeling van hemolytische anemie bij volwassenen met CAD. Dit vermindert bloedarmoede en gaat vermoeidheid tegen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Infecties

Vertel het uw arts als u een infectie heeft, waaronder een lopende infectie zoals hiv, hepatitis B of hepatitis C, of als u minder goed in staat bent om infecties te bestrijden.

Vaccinaties

Neem contact op met uw arts om te bevestigen dat u bent gevaccineerd volgens de huidige lokale aanbevelingen, en ook meningokokkenvaccin en streptokokkenvaccin heeft gekregen.

Het is aanbevolen dat u ten minste 2 weken voordat u met Enjaymo begint, bent gevaccineerd. U moet zich ervan bewust zijn dat vaccinatie dit soort infecties niet altijd kan voorkomen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als er tekenen van infectie optreden, zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.

Overgevoeligheidsreacties

Zoek onmiddellijk medische hulp indien er zich klachten en verschijnselen van een allergische reactie voordoen tijdens of na gebruik van dit geneesmiddel. Voor symptomen, zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.

Infusiegerelateerde reacties

U kunt infusiegerelateerde reacties ervaren tijdens de infusie of onmiddellijk na de infusie. Vertel het uw zorgverlener onmiddellijk als u symptomen ervaart die verband houden met de infusie met Enjaymo. Voor symptomen, zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’.

Gegeneraliseerde lupus erythematosus (SLE)

Informeer uw arts als u een auto-immuunziekte heeft, zoals gegeneraliseerde lupus erythematosus (*systemic lupus erythematosus*, SLE), ook bekend als lupus. Neem contact op met uw arts als u symptomen van SLE krijgt, zoals gewrichtspijn of zwelling, uitslag op de wangen en de neus of onverklaarbare koorts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Enjaymo mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat CAD over het algemeen niet voorkomt in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enjaymo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of Enjaymo invloed heeft op uw ongeboren baby. Als u zwanger bent mag u Enjaymo alleen gebruiken als uw arts u dat duidelijk heeft aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Enjaymo wordt doorgegeven in moedermelk. Als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U en uw arts moeten beslissen of u borstvoeding moet geven of Enjaymo moet gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Enjaymo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg per ml of 77 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 3,85% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Enjaymo zal aan u worden toegediend door een professionele zorgverlener. Het wordt toegediend als een infusie (druppelinfuus) in een ader (intraveneus). De aanbevolen dosis is gebaseerd op uw lichaamsgewicht.

De infusie duurt meestal 1 tot 2 uur. Na elke infusie wordt u gecontroleerd op allergische reacties: na de eerste infusie wordt u gedurende ten minste 2 uur gecontroleerd. Na de daaropvolgende infusies wordt u gedurende ten minste 1 uur gecontroleerd.

Meestal krijgt u:

- een eerste dosis Enjaymo
- een dosis Enjaymo een week later
- daarna zult u Enjaymo om de 2 weken ontvangen

Thuisinfusie

- U krijgt Enjaymo gedurende ten minste drie maanden in een zorginstelling.
- Daarna kan uw arts overwegen dat u thuisinfusie met Enjaymo kunt krijgen.
- De thuisinfusie wordt uitgevoerd door een zorgverlener.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Enjaymo wordt toegediend door een professionele zorgverlener, maar als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Enjaymo heeft gekregen dan voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts voor advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een afspraak mist om Enjaymo te krijgen, neem dan meteen contact op met uw arts om uw infusie opnieuw in te plannen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De effecten van Enjaymo zullen na afloop van de behandeling worden verminderd. Als u stopt met het krijgen van Enjaymo, moet uw arts controleren op terugkeer van klachten en verschijnselen van CAD. De symptomen worden veroorzaakt door afbraak van uw rode bloedcellen en kunnen vermoeidheid, kortademigheid, snelle hartslag of donkere urine omvatten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw zorgverlener die u Enjaymo geeft als u tekenen van een allergische reactie opmerkt terwijl of kort nadat u dit geneesmiddel krijgt. De tekenen kunnen zijn:

- moeite met ademen of slikken
- zwelling van gezicht, lippen, tong of keel
- ernstige jeuk van de huid, met rode uitslag of verhoogde bultjes

- zich flauw voelen

Als een van deze symptomen optreedt tijdens de infusie, moet de infusie onmiddellijk worden gestopt.

Als u tekenen van een reactie in verband met de infusie opmerkt terwijl u dit geneesmiddel krijgt, vertel dat dan onmiddellijk aan de zorgverlener die u Enjymo geeft. Vaak voorkomend (komen voor bij 1 op 10 gebruikers). De tekenen kunnen zijn:

- misselijkheid
- blozen (rood hoofd krijgen)
- hoofdpijn
- kortademigheid
- snelle hartslag

Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u klachten of verschijnselen van een infectie ervaart, zoals:

- koorts met of zonder uitslag, koude rillingen, griepachtige klachten, hoesten/moeilijk ademen, hoofdpijn met misselijkheid, overgeven, stijve nek, stijve rug, verwardheid, lichtgevoeligheid van het oog, pijn tijdens het plassen of vaker plassen.
- Infecties: infecties van urinewegen, bovenste luchtwegen, maag en darmen, verkoudheid, loopneus komen zeer vaak voor (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers).
- Infecties: infecties van onderste luchtwegen, urinewegen, herpesinfectie komen vaak voor (komen voor bij 1 op 10 gebruikers).

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende andere bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- verhoging van de bloeddruk
- slechte bloedsomloop met verkleuring van de huid in handen en voeten als reactie op kou en stress (fenomeen van Raynaud, acrocyanose)
- buikpijn
- misselijkheid.

Vaak (komt voor bij 1 op 10 gebruikers):

- infusiegerelateerde reacties
- koorts
- zich koud voelen
- duizeligheid
- aura
- lage bloeddruk
- diarree
- ongemak in de maag
- mondzweer (afteuze zweer)
- ongemak op de borst
- jeuk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Spoel Enjaymo niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is sutimlimab. Elke flacon met 22 ml oplossing bevat 1.100 mg sutimlimab
- De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 80 (E 433), natriumchloride, dibasisch natriumfosfaat (E 339), monobasisch natriumfosfaat (E 339) en water voor injecties.

Dit geneesmiddel bevat natrium (zie rubriek 2 “Enjaymo bevat natrium”).

Hoe ziet Enjaymo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enjaymo is een opaalachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing voor infusie, in wezen vrij van deeltjes.

Elke verpakking bevat 1 of 6 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi, 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 Winthrop Industrie
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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Sanofi 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 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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap en op de website: www.enjaymo.info.sanofi, of door de onderstaande QR-code (ook op de buitenverpakking) met een smartphone te scannen.

<placeholder voor QR code>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk worden geregistreerd.

Bereiding

Enjaymo wordt geleverd als een oplossing in een injectieflacon met één dosis en moet door een professionele zorgverlener worden bereid met behulp van een aseptische techniek.

1. Haal Enjaymo uit de koelkast. Schud de flacon niet, om schuimvorming tot een minimum te beperken.
2. Inspecteer de flacons visueel op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening. Enjaymo-oplossing is een opaalachtige en kleurloze tot lichtgele vloeistof. Niet toedienen als het verkleurd is of als er andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
3. Trek het berekende volume Enjaymo op uit het juiste aantal flacons op basis van de aanbevolen dosis (zie tabel 1 voor de infusiereferentie) en voeg dit toe aan een lege infusiezak. Voer het eventueel ongebruikt deel dat in de flacon is achtergebleven af.
4. De bereide oplossing moet onmiddellijk worden toegediend.

Toediening

1. Laat de infusieoplossing vóór toediening op kamertemperatuur komen (18°C–25°C). Zie tabel 1 voor de infusiesnelheid. De infusie moet gedurende 1–2 uur worden toegediend, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Dien de Enjaymo-infusie alleen toe via een filter van 0,22 micron met een polyethersulfon (PES) membraan. Infuusverwarmers mogen worden gebruikt, niet hoger dan 40°C.
2. De infusiekatheter en -slang moeten onmiddellijk vóór de infusie worden gevuld met de doseringsoplossing en onmiddellijk na voltooiing van de infusie worden gespoeld met voldoende hoeveelheid (ongeveer 20 ml) 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
3. Er zijn geen incompatibiliteiten waargenomen tussen de Enjaymo-infusieoplossing en infusiezakken gemaakt van bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) geplastificeerd polyvinylchloride (PVC), ethylveylacetaat (EVA) en polyolefine (PO); toedieningssets gemaakt van DEHP-geplastificeerd PVC, DEHP-vrij polypropyleen (PP) en polyethyleen (PE); en flaconadapters gemaakt van polycarbonaat (PC) en acrylonitril-butadien-styreen (ABS).

Tabel 1 - Infusiereferentietabel

Lichaamsgewichtsbereik	Dosis (mg)	Aantal benodigde flacons	Volume (ml)	Maximale infusiesnelheid
Meer dan of gelijk aan 39 kg tot minder dan 75 kg	6.500	6	130	130 ml/uur
75 kg of meer	7.500	7	150	150 ml/uur

Bewaarcondities*Ongeopende flacon*

- Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet invriezen.
- Bewaren in de originele doos ter bescherming tegen licht.

Na openen

- Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 16 uur bij 18 °C tot 25 °C of gedurende 72 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.
- Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zullen deze normaal gesproken niet langer duren dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of 8 uur bij kamertemperatuur, tenzij het openen van de flacon en het samenvoegen in de infuuszak heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Thuisinfusie

Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een professionele zorgverlener.

De beslissing om thuisinfusie te overwegen moet gebaseerd zijn op individuele klinische kenmerken van de patiënt en individuele behoeften van de patiënt. Bij de overgang van infusie van een klinische instelling naar toediening thuis moet ervoor worden gezorgd dat de nodige infrastructuur en middelen voorhanden zijn en in overeenstemming zijn met de voorschriften van de behandelende arts. Infusie van Enjaymo thuis kan worden overwogen voor patiënten die hun infusie goed hebben verdragen in een klinische instelling en geen infusiegerelateerde reacties hebben gehad. De onderliggende co-morbiditeiten van een patiënt en het vermogen om aan de vereisten voor thuisinfusie te voldoen, moeten in overweging worden genomen wanneer wordt beoordeeld of de patiënt in aanmerking komt voor thuisinfusie. Daarnaast moeten de volgende criteria worden overwogen:

- De patiënt mag geen lopende gelijktijdige aandoening hebben die, naar de mening van de arts, een groter risico met zich meebrengt wanneer de patiënt thuis een infusie krijgt in plaats van in de kliniek. Vóór het begin van de infusie thuis moet een uitgebreide evaluatie worden uitgevoerd om te verzekeren dat de patiënt medisch stabiel is.
- De patiënt moet met succes een Enjaymo-infusie hebben ontvangen in een klinische omgeving (ziekenhuis of poliklinisch) gedurende ten minste één toediening onder toezicht van een arts of zorgverlener die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met CAD.
- De patiënt moet bereid zijn en in staat zijn om te voldoen aan de procedures voor thuisinfusie en de aanbevelingen van de behandelend arts of zorgverlener.
- De zorgverlener die de infusie thuis toedient, moet tijdens de thuisinfusie en gedurende ten minste 1 uur na de infusie te allen tijde beschikbaar zijn.

Indien de patiënt tijdens de thuisinfusie bijwerkingen ondervindt, dient het infusieproces onmiddellijk te worden gestopt, dient geschikte medische behandeling te worden gestart en dient de behandelend arts te worden ingelicht. In dergelijke gevallen moet de behandelend arts beslissen of er daaropvolgende infusies moeten plaatsvinden en zo ja, of de infusies moeten worden toegediend in een ziekenhuis of in een poliklinische zorgomgeving onder toezicht.