

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver a secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enjaymo 50 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução para perfusão contém 50 mg de sutimlimab*.

Um frasco para injetáveis contém 1100 mg de sutimlimab em 22 ml

* O sutimlimab é um anticorpo monoclonal (*monoclonal antibody*, mAb) de imunoglobulina G4 (IgG4) produzido em células de ovário de hamster chinês (*Chinese hamster ovary*, CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de solução para perfusão contém 3,5 mg de sódio

Lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão)

Solução opalescente, incolor a ligeiramente amarelada praticamente livre de partículas visíveis, com um pH de aproximadamente 6,1 e uma osmolaridade de 268–312 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Enjaymo é indicado para o tratamento de anemia hemolítica em doentes adultos com doença de aglutininas frias (*cold agglutinin disease*, CAD).

4.2 Posologia e modo de administração

Enjaymo tem de ser administrado por um profissional de saúde e sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças hematológicas.

Posologia

Os doentes devem ser vacinados de acordo com as recomendações locais mais recentes para doentes com deficiências persistentes do complemento (ver a secção 4.4).

A dose recomendada é baseada no peso corporal. Para doentes que pesem entre 39 kg até menos de 75 kg, a dose recomendada é de 6500 mg e para doentes que pesem 75 kg ou mais, a dose recomendada é de 7500 mg. Administrar Enjaymo por via intravenosa, semanalmente, durante as primeiras duas semanas, com administração a cada duas semanas, daí em diante. Enjaymo deve ser administrado nos pontos temporais do regime posológico recomendado, ou dentro de dois dias após estes pontos temporais (ver a secção 4.4). Enjaymo destina-se ao uso contínuo como terapêutica crónica, a menos que a descontinuação de Enjaymo seja indicada clinicamente.

Dose em falta

Se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada logo que possível. Se a duração após a última dose exceder 17 dias, a terapêutica deve ser reiniciada com administrações semanais durante as primeiras duas semanas, seguidas de administração a cada duas semanas daí em diante.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajustar a dose em doentes com CAD com idade igual ou superior a 65 anos (ver as secções 5.1 e 5.2)

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Enjaymo em crianças com <18 anos de idade no tratamento da CAD.

Modo de administração

Enjaymo destina-se apenas a perfusão intravenosa. Não administrar como injeção intravenosa ou sob a forma de bólus. Para instruções acerca da preparação e administração do medicamento, ver a secção 6.6.

Após a preparação, a solução para perfusão de Enjaymo deve ser administrada por via intravenosa à taxa de perfusão apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Tabela de referência de perfusão

Intervalo de peso corporal	Dose (mg)	Número de frascos para injetáveis necessários	Volume (ml)	Taxa de perfusão máxima
Superior ou igual a 39 kg até menos de 75 kg	6500	6	130	130 ml/hora
75 kg ou mais	7500	7	150	150 ml/hora

Doentes com doença cardiopulmonar podem receber a perfusão durante 120 minutos.

Se ocorrer uma reação adversa durante a administração de Enjaymo, a perfusão pode ser desacelerada ou interrompida de acordo com o critério do médico. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinuar Enjaymo e iniciar o tratamento apropriado. Monitorizar o doente durante pelo menos duas horas após a conclusão da perfusão inicial para deteção de sinais ou sintomas de uma reação à perfusão e/ou de hipersensibilidade. Monitorizar o doente durante uma hora após a conclusão das perfusões subsequentes quanto a sinais ou sintomas de uma reação à perfusão.

Perfusão domiciliária

A perfusão domiciliária deve ser efetuada por um profissional de saúde.

A decisão de considerar a perfusão no domicílio deve basear-se nas características clínicas individuais do doente, assim como nas necessidades individuais do doente. A transição da perfusão de uma instituição de saúde para a administração no domicílio inclui assegurar que estão implementadas as infraestruturas e recursos adequados que sejam consistentes com as indicações do médico responsável pelo tratamento. A perfusão de Enjaymo no domicílio pode ser considerada para doentes que toleraram bem as perfusões numa instituição de saúde e não tiveram reações associadas à perfusão. Ao avaliar o doente quanto à elegibilidade para receber a perfusão no domicílio, devem ser consideradas as comorbilidades subjacentes de um doente e a sua capacidade para aderir aos requisitos de perfusão no domicílio. Adicionalmente, devem ser considerados os seguintes critérios:

- O doente não pode ter qualquer condição concomitante em curso, que na opinião do médico, possa colocar o doente em maior risco ao receber uma perfusão em contexto domiciliário do que em contexto clínico. Deve ser feita uma avaliação abrangente antes do início da perfusão no domicílio para assegurar que o doente está clinicamente estável.
- O doente tem que ter recebido perfusões de Enjaymo com sucesso, pelo menos durante 3 meses, num contexto clínico (hospital ou ambulatório) e sob a supervisão de um médico ou prestador de cuidados de saúde com experiência no tratamento de doentes com CAD.
- É necessário que o doente esteja disposto e capaz de cumprir os procedimentos de perfusão no domicílio, assim como as recomendações do médico assistente ou do prestador de cuidados de saúde.
- O profissional de saúde que administra a perfusão no domicílio deve estar sempre disponível durante a perfusão em casa e pelo menos 1 hora após a perfusão.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão em casa, o processo de perfusão deve ser imediatamente interrompido, deve ser iniciado um tratamento médico adequado (ver a secção 4.4) e o médico responsável pelo tratamento deve ser notificado. Nestes casos, o médico responsável pelo tratamento deve decidir se devem ocorrer perfusões subsequentes e em caso afirmativo, se as perfusões devem ser administradas num hospital ou num contexto de cuidados ambulatoriais supervisionados.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeções

Enjaymo tem como alvo a via clássica do complemento (*complement pathway*, CP) e liga-se especificamente ao componente de proteína do complemento 1, subcomponente s (C1s) prevenindo a clivagem da proteína C4 do complemento; embora a via alternativa e da lectina permaneçam não afetadas, os doentes podem ter uma maior suscetibilidade a infeções graves, especialmente infeções causadas por bactérias encapsuladas, como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Os doentes devem ser vacinados contra bactérias encapsuladas antes do início do tratamento com Enjaymo, consulte “Vacinações” abaixo.

Em estudos clínicos com CAD, foram notificadas infeções graves, incluindo sépsis, em doentes a receber tratamento com Enjaymo (ver a secção 4.8). Enjaymo não deve ser iniciado em doentes com infeções graves e ativas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas precoces de infeção e devem ser informados para procurar aconselhamento médico imediato se tais sintomas ocorrerem.

Doentes com hepatite viral e VIH foram excluídos dos estudos clínicos. Antes e durante o tratamento, os doentes têm de notificar o seu médico se tiverem sido diagnosticados com hepatite B, hepatite C ou infeção por VIH. Seja cauteloso ao tratar doentes com histórico de hepatite B, hepatite C ou infeção por VIH.

Vacinações

A vacinação dos doentes deve ser realizada de acordo com as recomendações locais mais recentes para doentes com deficiências persistentes do complemento, incluindo vacinas meningocócicas e estreptocócicas. A revacinação dos doentes deve ocorrer de acordo com as recomendações locais.

A imunização de doentes sem historial de vacinação contra as bactérias encapsuladas deve ocorrer pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose de Enjaymo. Se for indicada uma terapêutica urgente com Enjaymo para um doente não vacinado, administrar a(s) vacina(s) assim que possível. Não estão estabelecidos os benefícios e riscos da profilaxia de antibiótico para a prevenção de infeções em doentes a receber Enjaymo.

Reações de hipersensibilidade

Como acontece com outros produtos proteicos, a administração de Enjaymo pode resultar em reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia. Em estudos clínicos, não foram observadas reações de hipersensibilidade graves com Enjaymo. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade, descontinuar Enjaymo e iniciar o tratamento apropriado.

Reações relacionadas com a perfusão

A administração de Enjaymo pode resultar em reações associadas à perfusão durante a perfusão ou imediatamente após a perfusão (ver a secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a reações associadas à perfusão, interrompendo a perfusão se ocorrer uma reação e iniciar o tratamento apropriado.

Lúpus eritematoso sistémico (LES)

Indivíduos com deficiência de complemento clássica hereditária correm um risco mais alto de desenvolver LES. Doentes com LES foram excluídos dos estudos clínicos com Enjaymo. Os doentes tratados com Enjaymo devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de LES e avaliados adequadamente. Utilizar Enjaymo com precaução em doentes com LES ou que desenvolvam sinais e sintomas de LES.

Monitorizar manifestações de CAD após a descontinuação de Enjaymo

Os efeitos sobre a hemólise diminuem após o término do tratamento. Os doentes devem, portanto, ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemólise em caso de descontinuação do tratamento.

Sódio

Este medicamento contém 3,5 mg por ml ou 77 mg de sódio por frasco, equivalente a 3,85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Enjaymo é um candidato improvável para interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P450 dado ser uma proteína humana recombinante. A interação de sutimlimab com substratos da CYPs não foi estudada. No entanto, sutimlimab diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias em doentes, tais como a IL-6, conhecida por suprimir a expressão de enzimas hepáticas específicas da CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A4). Como tal

deverá haver cautela no início ou descontinuação do tratamento com sutimlimab em doentes a receber substratos da CYP450 3A4, 1A2, 2C9 ou 2C19, particularmente os com um índice terapêutico estreito (tais como a varfarina, carbamazepina, fenitoína e a teofilina), e ajustes de doses se necessário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sutimlimab em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver a secção 5.3).

Sabe-se que os anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; assim, o sutimlimab pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de sutimlimab durante a gravidez. O sutimlimab apenas deve ser administrado durante a gravidez se claramente indicado.

Amamentação

As IgG humanas são conhecidas por serem excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações logo depois; consequentemente, não pode ser excluído um risco para o lactente durante este curto período. Não é conhecido se o sutimlimab/metabolitos são excretados no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção do tratamento com sutimlimab, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos do sutimlimab na fertilidade masculina e feminina não foram estudados em animais. Em estudos de dose repetida com sutimlimab, com exposições até aproximadamente 5 vezes a dose recomendada em humanos, não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores em macacos cinomolgos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enjaymo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência nos estudos clínicos CADENZA e CARDINAL com Enjaymo foram cefaleia, hipertensão, infeção do trato urinário, infeção do trato respiratório superior, nasofaringite, náuseas, dor abdominal, reações relacionadas com a perfusão e cianose (notificada como acrocianose).

Tabela de reações adversas

A avaliação de segurança de Enjaymo em doentes com CAD foi principalmente baseada em dados de 66 doentes que participaram no estudo de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo (CADENZA) e num estudo de braço único em regime aberto (CARDINAL).

Na Tabela 2, encontram-se listadas as reações adversas observadas nos estudos CADENZA e CARDINAL apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência, utilizando as categorias seguintes: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco comum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Lista de reações adversas nos estudos CADENZA e CARDINAL

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito Frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário, Cistite Infeção do trato respiratório superior ^a Nasofaringite ^b Gastroenterite Rinite	Infeção do trato respiratório inferior ^c Urossépsis, infeção do trato urinário por <i>escherichia</i> , Infeção do trato urinário bacteriana Cistite bacteriana Herpes oral Virémia por herpes simplex Herpes zoster
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia ^f Sensação de frio ^f Reações associadas à perfusão ^f
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Aura ^f Tontura ^{f*}
Vasculopatias	Hipertensão ^d Cianose (notificada como acrocianose) Síndrome de Raynaud's	Hipotensão ^{f*} Cardiomiopatia induzida por stress ^f
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal ^e Náusea	Diarreia ^f Dispépsia ^f Úlcera aftosa ^f
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Desconforto torácico ^{f*}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido ^{f*}

^a **Infeção do trato respiratório superior:** Infeção do trato respiratório superior, bronquite e infeção viral do trato respiratório superior

^b **Nasofaringite:** nasofaringite, faringite

^c **Infeção do trato respiratório inferior:** pneumonia por klebsiella, pneumonia por COVID-19, Infeção do trato respiratório inferior, infeção viral do trato respiratório inferior, Infeção do trato respiratório, pneumonia

^d **Hipertensão:** hipertensão, pressão arterial aumentada, hipertensão essencial, crise hipertensiva, hipertensão de bata branca

^e **Dor abdominal:** dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal

^f **Reação associada à perfusão:** Todos ocorreram no prazo de 24h após o início da perfusão de ENJAYMO. *Os eventos sugestivos de reações de hipersensibilidade estão incluídos na tabela.

Infeções graves

De 66 doentes que participaram nos estudos CADENZA e CARDINAL, foram relatadas infeções graves em 10 (15,2%) doentes. As infeções graves listadas na tabela RAM incluem infeção do trato respiratório [pneumonia por klebsiella (n=1), infeção do trato respiratório (n=1), pneumonia por COVID-19 (n=1)], infeção do trato urinário [urossépsis(n=1), infeção do trato urinário (n=1), infeção do trato urinário bacteriana (n=1)], infeção por herpes zoster (n=1). Sutimlimab foi descontinuado devido à RAM de infeção grave por pneumonia por Klebsiella com resultado fatal. Não foram reportados outros eventos

fatais por infeções. Consulte a secção 4.4 para obter informações sobre as recomendações de vacinação para as infeções graves e para monitorizar os primeiros sinais e sintomas de infeções.

Imunogenicidade

A imunogenicidade do sutimlimab foi avaliada em doentes com CAD nos estudos CARDINAL e CADENZA na situação basal, durante o período de tratamento e no fim do tratamento (Semana 26). Dois dos 24 doentes (8,3%) incluídos no estudo CARDINAL que receberam pelo menos uma dose de sutimlimab desenvolveram RAF emergentes do tratamento. No estudo CADENZA, 6 de 42 doentes tratados com sutimlimab (14,3%) desenvolveram RAF emergentes do tratamento. Estes RAF foram de natureza transitória com título baixo e não foram associados a alterações no perfil farmacocinético, resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em doentes que sofram sobredosagem, recomendamos a interrupção imediata da perfusão e uma monitorização atenta.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA55

Mecanismo de ação

O sutimlimab é um anticorpo monoclonal (mAb), IgG, de subclasse 4 (IgG4), que inibe a via clássica e liga-se especificamente ao componente de proteína 1, subcomponente s (C1s), uma protease serina que cliva a C4 do complemento. As atividades da via da lectina e da via alternativa do complemento não são inibidas pelo sutimlimab. A inibição da via clássica do complemento ao nível do C1s previne a deposição de opsoninas do complemento na superfície dos glóbulos vermelhos, resultando na inibição da hemólise em doentes com CAD, previne a geração de anafilatoxinas pró-inflamatórias C3a e C5a e o complexo do complemento terminal a jusante C5b-9.

Eficácia e segurança clínicas

Foi observada uma inibição superior a 90% da via clássica logo após a primeira perfusão de Enjaymo e os níveis de C4 foram restaurados para níveis normais (0,2 g/l) em doentes com CAD no prazo de uma semana depois da primeira dose de Enjaymo.

A segurança e eficácia de Enjaymo em doentes com doença de aglutininas frias (CAD) foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (CADENZA) em 42 doentes (n=22 com Enjaymo e n=20 com placebo) e num estudo de fase 3, em regime aberto, de braço único (CARDINAL) em 24 doentes, durante 26 semanas. Após a conclusão dos períodos de tratamento de seis meses (Parte A), os doentes em ambos os estudos continuaram a receber Enjaymo numa fase de extensão de segurança a longo prazo e de durabilidade da resposta (Parte B), por 12 meses (CADENZA) e 24 meses (CARDINAL) adicionais, após o último doente concluir a Parte A. Ambos os estudos incluíram um seguimento de 9 semanas após a última dose de Enjaymo. Os critérios principais de elegibilidade foram uma hemoglobina (Hb) de ≤ 10 g/dL na situação basal e hemólise ativa com um nível de bilirrubina acima do intervalo de referência normal. Foram excluídos doentes com síndrome da aglutininas frias (*cold agglutinin syndrome*, CAS). Os doentes no estudo CADENZA não tinham historial de transfusão no período de 6 meses, ou mais do que uma transfusão de sangue nos 12 meses

anteriores à inclusão no estudo, enquanto os doentes incluídos no estudo CARDINAL tinham historial de pelo menos uma transfusão de sangue documentada nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo. Foi administrado aos doentes 6500 mg para $39 < 75$ kg ou 7500 mg de Enjaymo para ≥ 75 kg por via intravenosa durante aproximadamente 60 minutos no Dia 0, Dia 7 e a cada 14 dias daí em diante. As características principais da situação basal da população do estudo estão resumidas na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Características da situação basal dos doentes incluídos nos estudos clínicos

Parâmetro	Estatística	CADENZA		CARDINAL	
		Placebo N=20	Enjaymo N=22	Enjaymo N=24	
Idade	Média	68,2	65,3	71,3	
	Mín; Máx	51, 83	46, 88	55, 85	
Sexo	n (%)	Masculino	4 (20,0)	17 (77,3)	9 (37,5)
		Feminino	16 (80,0)	5 (22,7)	15 (62,5)
Peso corporal	Média, kg	64,9	66,8	67,8	
	Mín; Máx	48, 95	39, 100	40, 112	
Hemoglobina	Média, g/dL	9,33	9,15	8,59	
Bilirrubina (total)*	µmol/L	35,77 (1,75 X LSN)	41,17 (2 X LSN)	53,26 (2,6 × LSN [†])	
Historial de transfusão	Número médio de transfusões (intervalo)	Nos últimos 6 meses	0	0	3,2 (1, 19)
		Nos últimos 12 meses	0	0,14 (0,1)	4,8 (1, 23)
FACIT [†] - Escala de fadiga	Média	32,99	31,67	32,5	

*N=21 no CARDINAL; Placebo N=18 e Enjaymo N=20 no CADENZA, para os dados de bilirrubina excluindo doentes com um resultado de teste positivo ou nenhum resultado disponível para a síndrome de Gilbert.

[†]LSN: Limite superior do normal, FACIT: Avaliação funcional da terapêutica para a doença crónica (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) (A fadiga na escala FACIT é medida numa escala de 0 (pior fadiga) a 52 (nenhuma fadiga))

Estudo CADENZA

Quarenta e dois doentes foram aleatorizados para receber Enjaymo (n=22); ou placebo (n=20) até à Semana 25.

A eficácia baseou-se na proporção de doentes que cumpriam os critérios do parâmetro de avaliação primário: um aumento em relação à situação basal no nível de Hb $\geq 1,5$ g/dL no ponto temporal de avaliação do tratamento (valor médio desde as Semanas 23, 25 e 26), nenhuma transfusão de sangue desde a Semana 5 até à Semana 26, e nenhum tratamento para CAD além do que foi permitido de acordo com o protocolo desde a Semana 5 até à Semana 26. Um doente receberia uma transfusão de sangue se tivesse atingido o seguinte limiar de hemoglobina: Hb < 7 g/dL ou Hb < 9 g/dL com sintomas. As terapêuticas proibidas incluíram rituximab isoladamente ou em combinação com agentes citotóxicos.

A eficácia foi também avaliada pelos dois parâmetros de avaliação secundários principais: com base no efeito de Enjaymo na variação média na Hb desde a situação basal e na classificação de fadiga-FACIT para avaliar a alteração na qualidade de vida. Os parâmetros de avaliação secundários adicionais foram: medições laboratoriais de hemólise, incluindo alteração média na bilirrubina total desde a situação basal. Os dados de eficácia de suporte recolhidos incluíram a realização de transfusões após cinco semanas de tratamento.

Os resultados de eficácia estão descritos nas tabelas 4 e 5 abaixo

Tabela 4 resultados de eficácia em doentes com CAD no estudo CADENZA- Parte A

Parâmetro	Estatística	Placebo N=20	Enjymo N=22	Efeito do tratamento
Respondedor^a	% (IC de 95%) Razão de probabilidades (IC de 95%) Valor de p	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	15,94 (2,88, 88,04) <0,001
Hemoglobina	Varição média desde a situação basal (MQ [†] Média), g/dL	0,09	2,66	2,56
	IC de 95% da média dos MQ	(-0,5; 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	Valor de p*			<0,001
Número médio de transfusões (Semana 5 até à Semana 26)	n (DP)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
FACIT[†] - Escala de fadiga	Média	33,66	43,15	
	Varição média desde a situação basal (MQ [†] Média)	1,91	10,83	8,93
	IC de 95% da média dos MQ	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)
	Valor de p*			<0,001
Bilirrubina total*	Média, µmol/L	33,95	12,12	
	Varição média desde a situação basal	-1,83	-22,13	NC
	Número de doentes normalizados (%)	4 (22,2%)	15 (88,2)	

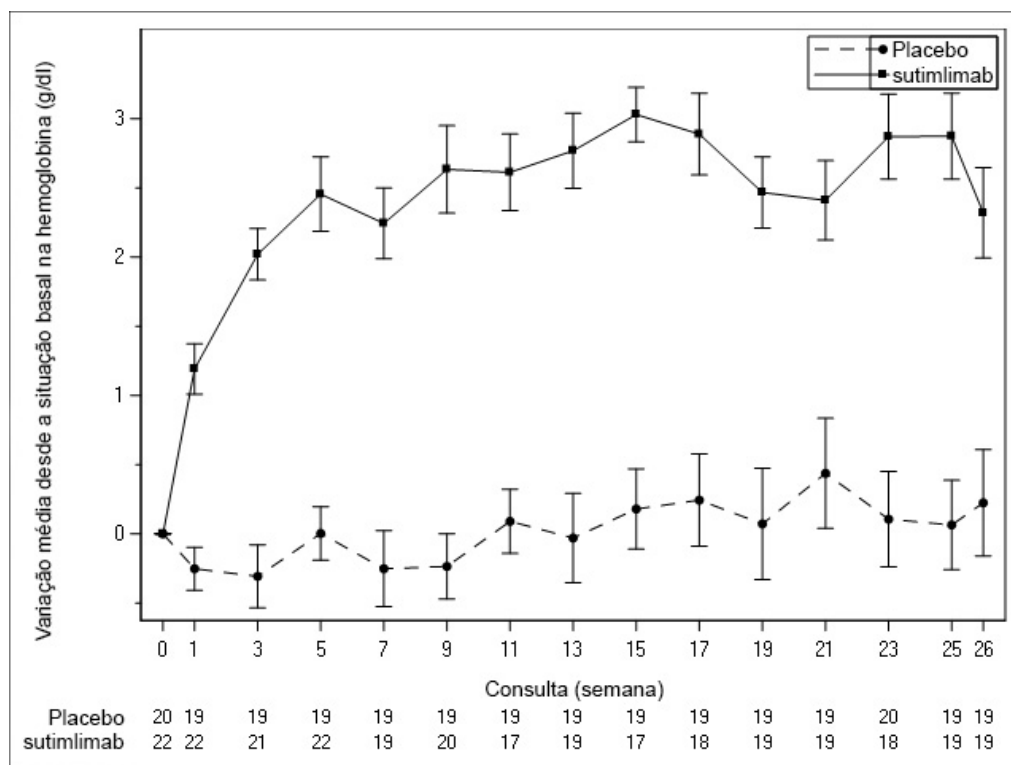
^aUm respondedor foi definido como um doente com um aumento em relação à situação basal no nível de Hb $\geq 1,5$ g/dL no ponto temporal de avaliação do tratamento (valor médio desde as Semanas 23, 25 e 26), nenhuma transfusão de sangue desde a Semana 5 até à Semana 26, e nenhum tratamento para CAD para além do que foi permitido de acordo com o protocolo desde a Semana 5 até à Semana 26.

*N=18 para placebo e N=17 para Enjymo, para os dados de bilirrubina excluindo doentes com um resultado de teste positivo ou nenhum resultado disponível para a síndrome de Gilbert.

†MQ: Mínimo quadrado, FACIT: Avaliação funcional da terapêutica para doença crónica, NC=Não calculada

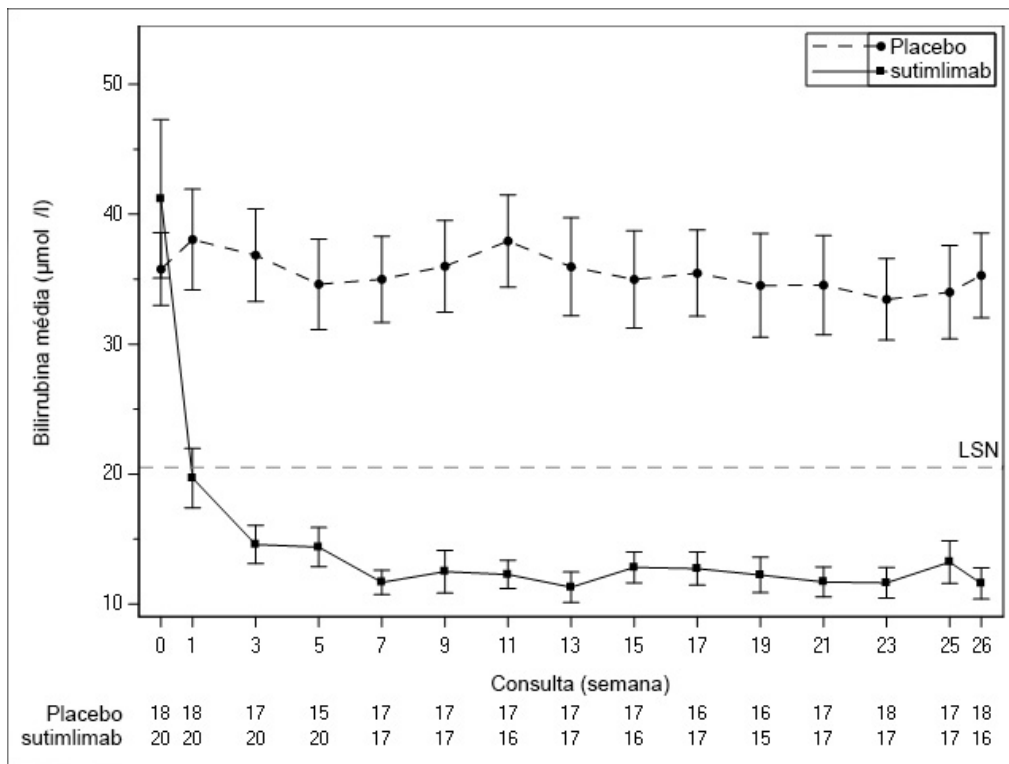
A alteração média na hemoglobina (Hb) desde a situação basal é apresentada na Figura 1 abaixo.

Figura 1 Estudo CADENZA Parte A: Gráfico da variação média desde a situação basal na hemoglobina (g/dL) (+/- SE) por visita



Os níveis médios de bilirrubina por visita são apresentados na Figura 2 abaixo.

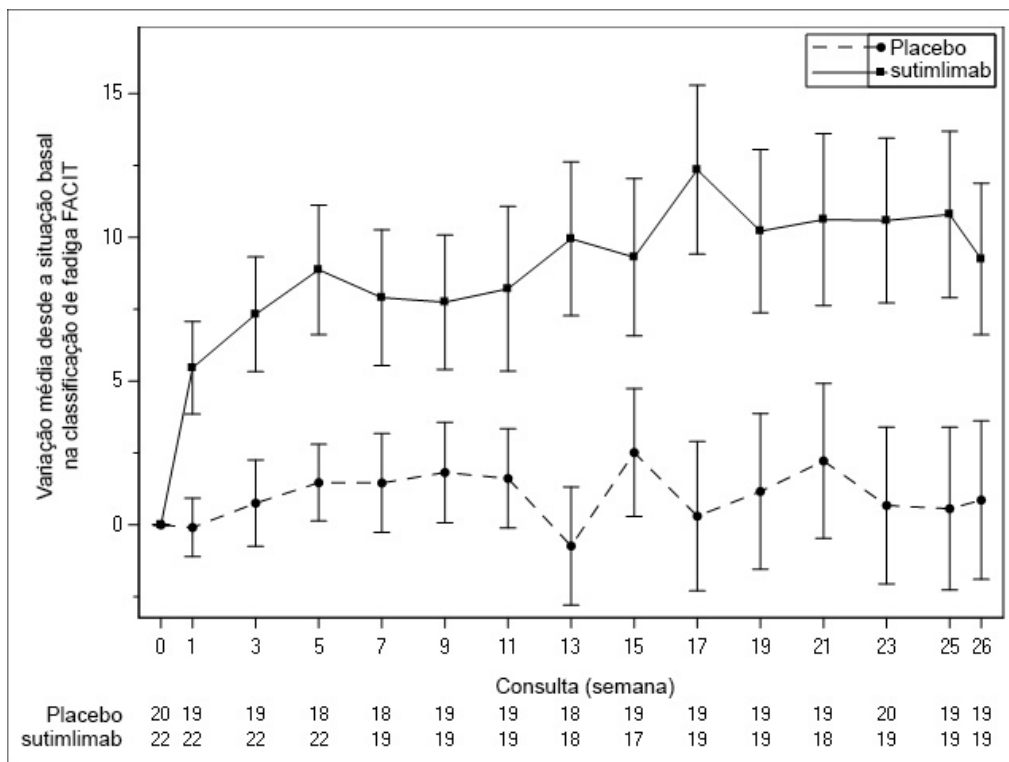
Figura 2 - Estudo CADENZA Parte A: Gráfico da bilirrubina média (µmol/L) (+/- SE) por visita (excluindo participantes com resultados de teste de síndrome de Gilbert positivos ou desconhecidos)



Qualidade de vida relacionada com a saúde

Na parte A, os aumentos nas classificações de fadiga FACIT médias são apresentados na Figura 3 abaixo.

Figura 3 Estudo CADENZA Parte A: Gráfico da variação média na classificação de fadiga FACIT (erro padrão, EP) por visita - Observado - Conjunto de análise completo



Na Parte B, os níveis médios de hemoglobina foram mantidos >11 g/dL e observou-se a normalização sustentada dos níveis médios de bilirrubina, indicando uma diminuição sustentada da hemólise. As melhorias na classificação de fadiga FACIT observadas na Parte A foram mantidas.

Foram observados no estudo, sinais e sintomas recorrentes após a última dose de Enjaymo. A hemoglobina média, nove semanas após a última dose na Parte B, diminuiu 2,41 g/dL, desvio padrão (DP: 2,21) e a bilirrubina média aumentou 21,80 µmol/L (DP: 18,14) em relação aos últimos valores disponíveis durante o tratamento. A classificação média de fadiga FACIT retornou a níveis próximos da situação basal em 31,29, com uma alteração média de desvio padrão da situação basal de -1,40 (11,48).

Estudo CARDINAL

Vinte e quatro doentes receberam Enjaymo até à Semana 25.

A eficácia baseou-se na proporção de doentes que cumpriam os critérios do parâmetro de avaliação primário: um aumento em relação à situação basal no nível de Hb ≥ 2 g/dL ou um nível de Hb ≥ 12 g/dL no ponto temporal de avaliação do tratamento (valor médio desde as Semanas 23, 25 e 26), nenhuma transfusão de sangue desde a Semana 5 até à Semana 26, e nenhum tratamento para CAD além do que foi permitido de acordo com o protocolo desde a Semana 5 até à Semana 26. Um doente receberia uma transfusão de sangue se tivesse atingido o limiar seguinte de hemoglobulina: Hb <7 g/dL ou para uma Hb <9 g/dL com sintomas. As terapêuticas proibidas incluíram rituximab isoladamente ou em combinação com agentes citotóxicos.

A eficácia foi também avaliada pelos seguintes parâmetros de avaliação secundários: com base no efeito de Enjaymo na Hb e medições laboratoriais de hemólise, incluindo alteração média na bilirrubina total desde a situação basal. A alteração na qualidade de vida foi avaliada pela alteração média na classificação de fadiga FACIT desde a situação basal como parâmetro de avaliação secundário. Os dados de eficácia de suporte recolhidos incluíram a realização de transfusões após cinco semanas de tratamento.

A Tabela 5 apresenta os resultados de eficácia em doentes com CAD no estudo CARDINAL

Tabela 5 resultados de eficácia em doentes com CAD no estudo CARDINAL- Parte A

Parâmetro	Estatística	ENJAYMO N=24
Respondedor^a	n (%)	13 (54)
Hemoglobina	Varição média desde a situação basal (MQ [†] Média), g/dL IC de 95% da média dos MQ	2,60 (0,74; 4,46)
Número médio de transfusões (Semana 5 até à Semana 26)	n	0,9
Bilirrubina total[*]	Média, µmol/L Varição média desde a situação basal (MQ [†] Média) Número de doentes normalizados (%)	15,48 (0,76 × LSN [†]) -38,18 13 (54,2)
FACIT[†] - Escala de fadiga	Média Varição média desde a situação basal (MQ [†] Média) IC de 95% da média dos MQ	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^aUm respondedor foi definido como um doente com um aumento em relação à situação basal no nível de Hb ≥ 2 g/dL ou um nível de Hb ≥ 12 g/dL no ponto temporal de avaliação do tratamento (valor médio desde as Semanas 23, 25 e 26), nenhuma transfusão de sangue desde a Semana 5 até à Semana 26, e nenhum tratamento para CAD além do que foi permitido de acordo com o protocolo desde a Semana 5 até à Semana 26.

^{*}N=21 para os dados de bilirrubina excluindo doentes com síndrome de Gilbert

†MQ: Mínimo quadrado, LSN: Limite superior do normal, FACIT: Avaliação funcional da terapêutica para doença crónica

Na Parte B, os níveis médios de hemoglobina foram mantidos >11 g/dL e observou-se a normalização sustentada dos níveis médios de bilirrubina, indicando uma diminuição sustentada da hemólise.

Foram observados no estudo, sinais e sintomas de hemólise recorrente após a última dose de Enjaymo. A hemoglobina média, nove semanas após a última dose na Parte B, diminuiu 2,28 g/dL (DP: 1,80) e a bilirrubina média aumentou 24,27 µmol/L (DP: 13,51) em relação aos últimos valores disponíveis durante o tratamento. As classificações médias de fadiga FACIT retornaram à situação basal, com uma alteração média de desvio padrão em relação aos valores basais de pré-tratamento de 1,05 (8,15).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Enjaymo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de Doença de aglutininas frias (*Cold Agglutinin Disease*, CAD) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

População idosa

A maioria dos doentes (43/66, 65%) incluídos nos estudos clínicos com Enjaymo para CAD tinham idade igual ou superior a 65 anos. A experiência clínica reportada não identificou quaisquer diferenças nas respostas entre doentes com mais de 65 anos e doentes mais jovens.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) do sutimlimab foi caracterizada em 24 doentes (CARDINAL) e 42 doentes (CADENZA), que incluíram 51 doentes tratados com 6500 mg e 15 doentes com 7500 mg de acordo com a posologia recomendada. As exposições totais no estado de equilíbrio do regime posológico proposto são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 Parâmetros médios (DP) de exposição no estado de equilíbrio

CARDINAL e CADENZA	Dose (mg)	C_{min} (µg/ml)*	AUC_{ss} (µg-h/ml)*
Média (DP)	6500 (n=51)	1397 (721)	697 499 (256 234)
	7500 (n=15)	1107 (661)	576 017 (253 776)

* Abreviaturas: AUC_{ss} = área sob a curva (area under the curve) entre 2 doses consecutivas após ser alcançado o estado de equilíbrio (steady state); C_{min} = concentração mínima no estado de equilíbrio definida como 1 hora antes da administração da dose seguinte

O estado de equilíbrio foi alcançado na Semana 7 após o início do tratamento com sutimlimab, com uma razão de acumulação inferior a 2.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio nos compartimentos central e periférico foi de aproximadamente 5,8 L em doentes com CAD.

Biotransformação

O sutimlimab é uma proteína. É geralmente reconhecido que os anticorpos são metabolizados pela degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

Eliminação

A semivida do sutimlimab depende da concentração plasmática. A semivida de eliminação terminal do sutimlimab no estado de equilíbrio com base na depuração total (depuração linear e não linear) é de 16 dias.

Linearidade/não linearidade

Após doses únicas, a depuração do sutimlimab mostrou uma diminuição inicial acentuada em doses inferiores a 30 mg/kg (~ 2 g), tornando-se independente da dose entre 60 e 100 mg/kg de sutimlimab.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do sutimlimab com base no sexo, idade, compromisso hepático ou compromisso renal. Os níveis de exposição (C_{max} , C_{min} e AUC) no estado de equilíbrio foram estimados com base em 6500 mg (< 75 kg) e 7500 mg (\geq 75 kg) dados nos dias 0, 7 e a cada 14 dias em diante. A análise farmacocinética populacional demonstrou parâmetros de exposição semelhantes entre os sexos com 101 participantes do sexo masculino e 95 do sexo feminino.

A análise farmacocinética populacional demonstrou parâmetros de exposição semelhantes relativamente à raça do participante (94 brancos, 10 negros, 42 asiáticos).

A análise farmacocinética populacional mostrou que o peso corporal e a etnia (japoneses versus não japoneses) influenciaram a farmacocinética do sutimlimab. Foi observada uma menor exposição em participantes com maior peso corporal. Com base na comparação entre estudos, a AUC_{0-168} do sutimlimab após 30 a 100 mg/kg foi até 38% maior em indivíduos japoneses do que em participantes não japoneses.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

A concentração de sutimlimab acima de 100 µg/ml resultou na inibição máxima da CP. O regime posológico proposto resultou numa exposição adequada ao sutimlimab no estado de equilíbrio para proporcionar efeitos clínicos relevantes nos níveis de Hb, bilirrubina e C4 total.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal melhorado (*enhanced pre- and post-natal development, ePPND*) em macacos cinomolgos não revelou evidência de resultados adversos no desenvolvimento com a administração intravenosa de sutimlimab durante a organogênese até ao parto, com exposições aproximadamente 2–3 vezes a AUC em humanos na dose máxima recomendada. Em estudos de dose repetida com sutimlimab, com exposições até aproximadamente 4 vezes a dose recomendada em humanos, não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores em macacos cinomolgos.

Não foram conduzidos estudos em animais para avaliar o potencial de carcinogenicidade do sutimlimab.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos não clínicos em macacos cinomolgos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio

Fosfato de sódio dibásico (E 339)
Fosfato de sódio monobásico (E 339)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto:
3 anos

Armazenamento do medicamento após abertura:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 16 horas entre 18 °C e 25 °C, ou durante 72 horas entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização e antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C ou 8h à temperatura ambiente, a não ser que o frasco seja aberto e reconstituído no saco de perfusão num local com condições de assepsia controladas e validadas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

22 ml de solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha de butilo), selo (alumínio) e uma tampa flip-off

Cada embalagem contém 1 ou 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Enjaymo é fornecido como uma solução num frasco para injetáveis de dose única e deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

Preparação:

1. Retirar o Enjaymo do frigorífico. Para minimizar a formação de espuma, não agitar.
2. Inspeccionar visualmente os frascos para injetáveis em termos de partículas e descoloração antes da administração. A solução é um líquido opalescente, incolor a ligeiramente amarelo. Não administrar se estiver descolorado ou se outras partículas estranhas estiverem presentes.

3. Retirar o volume calculado do número apropriado de frascos para injetáveis com base na dose recomendada (ver a Tabela 1) e adicionar a um saco de perfusão vazio. Descartar qualquer porção não utilizada restante no frasco para injetáveis.
4. A solução preparada deve ser administrada imediatamente. Para condições de armazenamento, consulte a secção 6.3.

Administração

1. Antes da administração, deixar a solução para perfusão adaptar-se à temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Consultar a Tabela 1 para a taxa de perfusão (ver secção 4.2). A perfusão deve ser administrada durante 1–2 horas, dependendo do peso corporal do doente. Administrar a perfusão apenas através de um filtro de 0,22 micrones com uma membrana de polietersulfona (PES). Podem ser utilizados aquecedores de perfusão, não excedendo a temperatura de 40 °C.
2. O cateter de perfusão e a tubagem devem ser preparados com a solução de dosagem imediatamente antes da perfusão e irrigados imediatamente após a conclusão da perfusão com quantidade suficiente (aproximadamente 20 ml) de solução para injetáveis de cloreto de sódio a 0,9%.
3. Não foram observadas incompatibilidades entre a solução de perfusão de Enjaymo e os sacos de perfusão feitos de di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) cloreto de polivinilo plastificado (*plasticized polyvinyl chloride*, PVC), acetato de vinilo etilvinílico (*Ethyl Vinyl Acetate*, EVA) e poliolefina (PO); conjuntos de administração feitos de PVC plastificado com DEHP, polipropileno isento de DEHP (PP) e polietileno (PE); e adaptadores para frasco para injetáveis feitos de policarbonato (PC) e acrilonitrila butadieno estireno (*acrylonitrile-butadiene-styrene*, ABS).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amesterdam
Países Baixos

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 15 de Novembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, seção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada estado-membro onde Enjaymo é comercializado, todos os profissionais de cuidados de saúde (PCS) que se espera que prescrevam Enjaymo recebem o seguinte material educacional:

- Guia do médico
- Guia do doente

Estas ferramentas vão transmitir as mensagens-chave de segurança sobre o importante risco identificado de infeções graves e o importante risco potencial de infeções meningocócicas.

Para o guia do médico:

- Educar os médicos para a vacinação dos doentes (de acordo com as recomendações locais mais atuais para o uso de vacinas em doentes com deficiências persistentes do complemento) antes de iniciarem Enjaymo.
- Recomendar a monitorização durante o tratamento para sinais e sintomas precoces de infeção.
- Recomendar para o aconselhamento individualizado do doente

Para o guia do doente:

- Consciencializar para o risco aumentado de infeção e necessidade de vacinação;
- Consciencializar para os sinais e sintomas precoces de infeções e para a necessidade de procurar ajuda médica de imediato, caso estes ocorram.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enjaymo 50 mg/ml solução para perfusão
sutimlimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1100 mg de sutimlimab em 22 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 80, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, água para injeções.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
50 mg/ml
1 frasco para injetáveis
6 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização intravenosa.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para mais informações, digitalize o QR code ou visite: www.enjaymo.info.sanofi

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO PRIMÁRIO: FRASCO PARA INJETÁVEIS/VIDRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enjaymo 50 mg/ml solução para perfusão
sutimlimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada frasco de 22 ml contém 1100 mg de sutimlimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Polissorbato 80, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, água para injeções.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
50 mg/ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IV
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Enjaymo 50 mg/ml solução para perfusão sutimlimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Enjaymo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Enjaymo
3. Como utilizar Enjaymo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enjaymo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Enjaymo e para que é utilizado

Enjaymo contém a substância ativa sutimlimab, pertencente a um grupo de medicamentos denominados de anticorpos monoclonais. Na doença rara do sangue de aglutininas frias (CAD), determinados anticorpos do sistema de defesa imunológica ligam-se aos glóbulos vermelhos. Isto causa a degradação dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica) através da ativação da via clássica do complemento (parte do sistema de defesa imunológica). Enjaymo bloqueia a ativação desta parte do sistema de defesa imunológica.

Enjaymo é usado para tratar anemia hemolítica em adultos que têm CAD. Isto reduz a anemia e diminui a fadiga.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Enjaymo

Não utilize Enjaymo

- se tem alergia à sutimlimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Enjaymo.

Infeções

Informe o seu médico se tiver alguma infeção, incluindo uma infeção contínua, como VIH, hepatite, B ou hepatite C, ou se tiver uma capacidade reduzida para combater infeções.

Vacinações

Consulte o seu médico para confirmar que foi vacinado de acordo com as recomendações locais atuais, incluindo vacinas meningocócicas e estreptocócicas.

É recomendado que seja vacinado pelo menos 2 semanas antes de iniciar Enjaymo. Tenha também em atenção que a vacinação pode nem sempre prevenir estes tipos de infeção. Contacte imediatamente o seu médico se qualquer sinal de infeção ocorrer, ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Reação alérgica de hipersensibilidade

Consulte o seu médico imediatamente se notar quaisquer sinais de reação alérgica durante ou após a administração deste medicamento. Para sintomas, ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Reações relacionadas com a perfusão

Quando Enjaymo é administrado, pode apresentar reações associadas a perfusão intravenosa durante a perfusão ou imediatamente após a perfusão. Informe o seu profissional de saúde imediatamente se tiver sintomas associados à perfusão de Enjaymo. Para sintomas, ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Lúpus eritematoso sistémico (LES)

Informe o seu médico se tiver uma doença autoimune, como lúpus eritematoso sistémico (LES), também conhecido como lúpus. Procure assistência médica se desenvolver quaisquer sintomas de LES, como tumefação ou dor articular, erupção cutânea nas bochechas e nariz ou febre inexplicável.

Crianças e adolescentes

Enjaymo não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que a CAD geralmente não ocorre neste grupo etário.

Outros medicamentos e Enjaymo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Desconhece-se se Enjaymo irá prejudicar o seu bebé que ainda não nasceu. Só deve usar Enjaymo se o seu médico tiver recomendado claramente a sua utilização.

Amamentação

Desconhece-se se Enjaymo passa para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento. Terá, em conjunto com o seu médico, decidir se deve amamentar e tomar Enjaymo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Enjaymo contém sódio

Este medicamento contém 3,5 mg/ml ou 77 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 3,85% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar Enjaymo

Enjaymo ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde. É administrado através de perfusão (gotejamento) numa veia (via intravenosa). A dose administrada baseia-se no seu peso corporal.

A perfusão demora normalmente 1 a 2 horas. Após cada perfusão será monitorizado quanto a reações alérgicas: após a primeira perfusão será monitorizado durante pelo menos 2 horas. Após as perfusões subsequentes, será monitorizado pelo menos por 1 hora.

Normalmente, irá receber:

- uma dose inicial de Enjaymo
- uma dose de Enjaymo uma semana depois
- posteriormente irá começar a receber Enjaymo a cada 2 semanas

Perfusão domiciliária

- Irá receber Enjaymo pelo menos três meses numa unidade de saúde.
- Posteriormente, o seu médico pode considerar que faça uma perfusão domiciliária de Enjaymo
- A perfusão domiciliária será realizada por um profissional de saúde.

Se for administrado mais Enjaymo do que deveria

Enjaymo é administrado por um profissional de saúde, no entanto, se suspeitar que recebeu acidentalmente uma dose de Enjaymo mais elevada do que a prescrita, contacte o seu médico para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de utilizar Enjaymo

Se falhar uma perfusão de Enjaymo, contacte o seu médico imediatamente para reagendar a sua perfusão.

Se parar de utilizar Enjaymo

Os efeitos do Enjaymo serão reduzidos após o término do tratamento. Se parar de receber Enjaymo, o seu médico deve monitorizá-lo atentamente para deteção de sinais e sintomas sugestivos de CAD. Os sintomas podem incluir fadiga, falta de ar, frequência cardíaca rápida ou urina escura e são causados pela degradação dos seus glóbulos vermelhos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu profissional de saúde que lhe está a administrar Enjaymo se notar quaisquer sinais de uma reação alérgica durante ou pouco depois de lhe ser administrado este medicamento. Os sinais podem incluir:

- Dificuldade em respirar ou engolir
- Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- Comichão intensa na pele, com erupção cutânea vermelha ou com relevo
- Sensação de desmaio

Se algum destes sintomas ocorrer durante a perfusão, esta deve ser interrompida imediatamente.

Informe imediatamente o seu profissional de saúde que lhe está a administrar Enjaymo se notar quaisquer sinais de uma reação relacionada com a perfusão enquanto é administrado este medicamento. Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas). Os sinais podem incluir:

- Náuseas
- Sensação de rubor
- Dor de cabeça
- Dificuldade em respirar
- Frequência cardíaca rápida

Informe o seu médico assim que possível, se tiver sinais ou sintomas de uma infecção, tais como:

- Febre com ou sem erupção cutânea, arrepios, sintomas gripais, tosse/dificuldade em respirar, dor de cabeça com náuseas, vômitos, rigidez do pescoço, rigidez nas costas, confusão, olhos sensíveis à luz, dor durante a micção ou micção com maior frequência
- Infecções: trato urinário, trato respiratório superior, estômago e intestino, constipação, nariz com corrimento são muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas).
- Infecções: trato respiratório inferior, trato urinário, infecção por herpes são comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas):

- Dor de cabeça
- Aumento da pressão arterial
- Má circulação com descoloração da pele nas mãos e pés em resposta ao frio e stress (síndrome de Raynaud, acrocianose)
- Dor de barriga
- Náuseas

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reações relacionadas com a perfusão
- Febre
- Sensação de frio
- Tonturas
- Aura
- Diminuição da pressão arterial
- Diarreia
- Desconforto no estômago
- Aftas na boca (úlceras aftosas)
- Desconforto no peito
- Comichão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enjaymo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na cartonagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Enjaymo não deve ser deitado fora na canalização ou no lixo doméstico. O seu profissional de saúde é responsável pela eliminação correta do medicamento não utilizado. Esta medida ajudará a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enjaymo

- A substância ativa é sutimlimab. Cada frasco para injetáveis de 22 ml de solução contém 1100 mg de sutimlimab
- Os outros ingredientes são: polissorbato 80 (E 433), cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico (E 339), , fosfato de sódio monobásico (E 339) e água para injeções.

Este medicamento contém sódio (ver secção 2 “Enjaymo contém sódio”).

Qual o aspeto de Enjaymo e conteúdo da embalagem

Enjaymo é uma solução opalescente, incolor a ligeiramente amarela, praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém 1 ou 6 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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-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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos e no sítio da internet: www.enjaymo.info.sanofi, ou digitalizando o código QR abaixo (também incluído na embalagem exterior) com um dispositivo móvel.

<código QR a ser incluído>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Preparação:

Enjaymo é fornecido como uma solução num frasco para injetáveis de dose única e deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando uma técnica asséptica.

1. Retire Enjaymo do frigorífico. Para minimizar a formação de espuma, não agite.
2. Inspeção visualmente o medicamento para partículas de matéria e descoloração antes da administração. A solução é um líquido opalescente e incolor a ligeiramente amarelo. Não administre se estiver descolorado ou se estiverem presentes outras partículas estranhas.
3. Retire o volume calculado do número apropriado de frascos para injetáveis com base na dose recomendada (ver Tabela 1 para a referência de infusão) e adicione a um saco de perfusão vazio. Elimine qualquer porção não utilizada restante no frasco para injetáveis.
4. A solução preparada deve ser administrada imediatamente.

Administração:

1. Antes da administração, permita que a solução para perfusão se ajuste à temperatura ambiente (18 °C – 25 °C). Consulte a Tabela 1 para a taxa de perfusão. A perfusão deve ser administrada durante 1–2 horas, dependendo do peso corporal do doente. Administre a perfusão de Enjaymo apenas através de um filtro de 0,22 micrones com uma membrana de polietersulfona (PES). Podem ser utilizados aquecedores de perfusão, não exceda a temperatura de 40 °C.
2. O cateter e a tubagem de perfusão devem ser preparados com a solução de dosagem imediatamente antes da perfusão e irrigados imediatamente após a conclusão da perfusão com quantidade suficiente (aproximadamente 20 ml) de injeção de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio.
3. Não foram observadas incompatibilidades entre a solução de perfusão de Enjaymo e os sacos de perfusão feitos de poli(cloreto de vinilo) (PVC) plastificado com ftalato de bis(2-etil-hexilo) (DEHP), etileno-acetato de vinilo (EVA) e poliolefina (PO); conjuntos de administração feitos de PVC plastificado com DEHP, polipropileno (PP) e polietileno (PE) isento de DEHP; e adaptadores de frascos para injetáveis feitos de policarbonato (PC) e acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS).
- 4.

Tabela 1: Tabela de referência de infusão

Intervalo de peso corporal	Dose (mg)	Número de frascos injetáveis necessários para	Volume (ml)	Taxa de perfusão máxima
Maior ou igual a 39 kg até menos de 75 kg	6500	6	130	130 ml/hora
75 kg ou mais	7500	7	150	150 ml/hora

Condições de armazenamento

Frasco não aberto

- Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.
- Conserve na embalagem original para proteger da luz.

Após abertura

- A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por 16 horas de 18°C a 25°C ou por 72 horas a 2°C a 8°C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente.
- Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento em uso e as condições antes do uso são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam por mais de 24 horas a 2°C a 8°C ou 8 horas em temperatura ambiente, a menos que a abertura do frasco ou introdução na bolsa de perfusão ocorra em condições assépticas controladas e validadas.

Perfusão domiciliária

A perfusão domiciliária deve ser efetuada por um profissional de saúde

A decisão de considerar a perfusão domiciliária deve basear-se nas características clínicas individuais do doente e nas necessidades individuais do doente. A transição da perfusão de uma instituição de saúde para a administração no domicílio inclui garantir que a infraestrutura e recursos adequados estão implementados e consistentes com as indicações do médico responsável pelo tratamento. A perfusão de Enjaymo no domicílio pode ser considerada para doentes que toleraram bem as suas perfusões numa instituição de saúde e não tiveram reações associadas a perfusão. As comorbilidades subjacentes de um doente e a capacidade de aderir aos requisitos de perfusão domiciliária têm de ser consideradas ao avaliar o doente quanto à elegibilidade para receber perfusão domiciliária. Adicionalmente, devem ser considerados os seguintes critérios:

- O doente não pode ter qualquer condição concomitante em curso que, na opinião do médico, possa colocar o doente em maior risco ao receber uma perfusão no contexto domiciliário do que no contexto clínico. Deve ser realizada uma avaliação abrangente antes do início da perfusão domiciliária para garantir que o doente está clinicamente estável.
- O doente tem de ter recebido com sucesso pelo menos uma perfusão de Enjaymo num contexto clínico (hospital ou ambulatório) no mínimo, durante 3 meses sob a supervisão de um médico ou prestador de cuidados com experiência no tratamento de doentes com CAD.
- O doente tem de estar disposto e ser capaz de cumprir os procedimentos de perfusão domiciliária e as recomendações do médico assistente ou do prestador de cuidados.
- O profissional de saúde que administra a perfusão domiciliária deve estar sempre disponível durante a perfusão domiciliária e durante, pelo menos, 1 hora após a perfusão.

Se o doente apresentar reações adversas durante a perfusão domiciliária, interrompa imediatamente o processo de perfusão e inicie tratamento médico adequado. Nestes casos, o médico responsável pelo tratamento deve decidir se devem ocorrer perfusões subsequentes e, em caso afirmativo, se as perfusões devem ser administradas num hospital ou num contexto de cuidados ambulatoriais supervisionados.