

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enjaymo 50 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución para perfusión contiene 50 mg de sutimlimab*.
Un vial contiene 1.100 mg de sutimlimab en 22 ml

* Sutimlimab es un anticuerpo monoclonal (AcM) de inmunoglobulina G4 (IgG4) producido en células de ovario de hámster chino (*Chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución para perfusión contiene 3,5 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (perfusión)

Solución opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles, con un pH de aproximadamente 6,1 y una osmolaridad de 268-312 mosm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enjaymo está indicado para el tratamiento de la anemia hemolítica por crioaglutininas (*cold agglutinin disease*, CAD, por sus siglas en inglés) en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Enjaymo se debe administrar por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades hematológicas.

Posología

Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las recomendaciones locales más actuales para los pacientes con deficiencias persistentes del complemento (ver sección 4.4).

La dosis recomendada se basa en el peso corporal. Para los pacientes que pesen entre 39 kg y menos de 75 kg, la dosis recomendada es de 6.500 mg y para los pacientes que pesen 75 kg o más, la dosis recomendada es de 7.500 mg. Administrar Enjaymo por vía intravenosa semanalmente durante las dos primeras semanas, con administración cada dos semanas a partir de entonces. Enjaymo se debe administrar en los puntos temporales de la pauta posológica recomendada o en los dos días siguientes

a estos puntos temporales (ver sección 4.4). Enjaymo está indicado para su uso continuo como tratamiento crónico únicamente, a menos que la interrupción de Enjaymo esté clínicamente indicada.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, la dosis omitida se debe administrar lo antes posible. Si la duración después de la última dosis supera los 17 días, el tratamiento se debe reiniciar con administraciones semanales durante las primeras dos semanas, seguidas de la administración cada dos semanas a partir de entonces.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con CAD de 65 años de edad o más (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Enjaymo en niños < 18 años de edad en el tratamiento de la CAD.

Forma de administración

Enjaymo es solo para perfusión intravenosa. No administrar como inyección intravenosa o bolo. Para obtener instrucciones sobre la preparación y administración, ver la sección 6.6.

Tras la preparación, la solución para perfusión de Enjaymo se debe administrar por vía intravenosa a la velocidad de perfusión que aparece en la Tabla 1.

Tabla 1 - Tabla de referencia de la perfusión

| Intervalo de peso corporal | Dosis (mg) | Número de viales necesarios | Volumen (ml) | Velocidad máxima de perfusión |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Igual o más de 39 kg a menos de 75 kg | 6.500 | 6 | 130 | 130 ml/hora |
| 75 kg o más | 7.500 | 7 | 150 | 150 ml/hora |

Los pacientes con enfermedad cardiopulmonar pueden recibir la perfusión durante 120 minutos.

Si se produce una reacción adversa durante la administración de Enjaymo, la perfusión se puede ralentizar o detener a criterio del médico. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpir Enjaymo e iniciar el tratamiento adecuado. Monitorizar al paciente durante al menos dos horas después de la finalización de la perfusión inicial para detectar signos o síntomas de una reacción a la perfusión y/o de hipersensibilidad. Controlar al paciente durante una hora tras la finalización de las perfusiones posteriores para detectar signos o síntomas de una reacción a la perfusión.

Perfusión domiciliaria

Las perfusiones domiciliarias se deben realizar por un profesional sanitario.

La decisión de considerar la perfusión domiciliaria se debe basar en las características clínicas individuales del paciente y en sus necesidades individuales. La transición de la perfusión de un centro clínico a la administración en el domicilio incluye garantizar que se dispone de la infraestructura y los

recursos adecuados y que son coherentes con las órdenes del médico que trata al paciente. La perfusión de Enjaymo en el domicilio se puede considerar para los pacientes que han tolerado bien su perfusión en un centro clínico y no han tenido reacciones relacionadas con la perfusión. Las comorbilidades subyacentes de un paciente y la capacidad de cumplir con los requisitos de la perfusión domiciliaria se deben tener en cuenta al evaluar la elegibilidad del paciente para recibir perfusión domiciliaria. Además, se deben considerar los siguientes criterios:

- El paciente no debe tener una condición concurrente en curso que, en opinión del médico, pueda suponer un mayor riesgo para el paciente al recibir una perfusión en el entorno domiciliario en lugar del entorno clínico. Antes de iniciar la perfusión domiciliaria, se debe completar una evaluación detallada para garantizar que el paciente está médicamente estable.
- El paciente debe haber recibido con éxito la perfusión de Enjaymo en un entorno clínico (hospitalario o ambulatorio) durante al menos tres meses bajo la supervisión de un médico o cuidador con experiencia en el manejo de pacientes con CAD.
- El paciente debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los procedimientos de la perfusión domiciliaria y las recomendaciones del médico que trata al paciente o del cuidador.
- El profesional sanitario que administra la perfusión en casa debe estar disponible en todo momento durante la perfusión domiciliaria y durante al menos 1 hora después de la perfusión.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, el proceso de perfusión se debe interrumpir inmediatamente, se debe iniciar el tratamiento médico adecuado (ver sección 4.4) y se debe informar al médico que trata al paciente. En tales casos, el médico tratante debe decidir si se deben realizar perfusiones posteriores y, en caso afirmativo, si las perfusiones se deben administrar en un hospital o en un entorno de atención ambulatoria supervisada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Enjaymo actúa sobre la vía clásica del complemento (VC) que se une específicamente al componente 1 de la proteína del complemento, subcomponente s (C1s), evitando así la escisión de la proteína del complemento C4. Aunque la lectina y las vías alternativas no se ven afectadas, los pacientes pueden tener una mayor susceptibilidad a infecciones graves, especialmente infecciones causadas por bacterias encapsuladas como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenza*. Los pacientes se deben vacunar frente a bacterias encapsuladas antes de iniciar el tratamiento con Enjaymo, ver “Vacunas” a continuación.

En los estudios clínicos con CAD, se han notificado infecciones graves, incluida la sepsis, en pacientes que recibieron tratamiento con Enjaymo (ver la sección 4.8). Enjaymo no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas y graves. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de infecciones y se les debe informar para que busquen atención médica inmediata si se producen dichos síntomas.

Se excluyeron de los estudios clínicos a los pacientes con hepatitis vírica y VIH. Antes y durante el tratamiento, los pacientes deben notificar a su médico si han sido diagnosticados con hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH. Tenga cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH.

Vacunas

Vacunar a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones locales más actuales para los pacientes con deficiencias persistentes del complemento, incluidas las vacunas meningocócicas y estreptocócicas. Revacunar a los pacientes de acuerdo con las recomendaciones locales.

Inmunizar a los pacientes sin antecedentes de vacunación frente a bacterias encapsuladas al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de Enjaymo. Si el tratamiento urgente con Enjaymo está indicado en un paciente no vacunado, administrar la(s) vacuna(s) lo antes posible. No se han establecido los beneficios y riesgos de la profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones en pacientes que reciben Enjaymo.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos, la administración de Enjaymo puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. En los estudios clínicos, no se observaron reacciones de hipersensibilidad graves con Enjaymo. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpir Enjaymo e iniciar el tratamiento adecuado.

Reacciones relacionadas con la perfusión

La administración de Enjaymo puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión durante la perfusión o inmediatamente después de la perfusión (ver la sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la perfusión, interrumpir la perfusión si se produce una reacción e iniciar el tratamiento adecuado.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Las personas con deficiencia hereditaria del complemento clásico tienen un mayor riesgo de desarrollar LES. Los pacientes con LES fueron excluidos de los estudios clínicos con Enjaymo. Los pacientes tratados con Enjaymo se deben monitorizar para detectar signos y síntomas de LES y evaluar adecuadamente. Utilice Enjaymo con precaución en pacientes con LES o aquellos que desarrollen signos y síntomas de LES.

Control de las manifestaciones de la CAD después de la interrupción de Enjaymo

Los efectos sobre la hemólisis disminuyen al finalizar el tratamiento. Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hemólisis en caso de interrupción del tratamiento.

Sodio

Este medicamento contiene 3,5 mg por ml o 77 mg de sodio por vial, equivalente al 3,85% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Enjaymo es un candidato poco probable para las interacciones fármaco-fármaco mediadas por el citocromo P450, ya que es una proteína humana recombinante. No se ha estudiado la interacción de sutimlimab con sustratos de CYPs. Sin embargo, sutimlimab reduce los niveles de citoquinas proinflamatorias en los pacientes, como la IL-6, que se sabe que suprime la expresión de enzimas hepáticas específicas CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4). Por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar o suspender el tratamiento con sutimlimab en pacientes que también reciben sustratos de CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19, particularmente aquellos con un índice terapéutico estrecho (como warfarina, carbamazepina, fenitoína y teofilina), y ajustar las dosis si necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de sutimlimab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver la sección 5.3).

Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, sutimlimab se puede transmitir desde la madre al feto en desarrollo.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de sutimlimab durante el embarazo. Sutimlimab se debe administrar durante el embarazo solo si está claramente indicado.

Lactancia

Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, lo que disminuye a concentraciones bajas poco después; en consecuencia, no se puede excluir un riesgo para los niños en periodo de lactancia durante este corto periodo. Se desconoce si sutimlimab/metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstener el tratamiento con sutimlimab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de sutimlimab en la fertilidad masculina y femenina en animales. En los estudios de dosis repetidas con sutimlimab con exposiciones hasta aproximadamente 4 veces la dosis recomendada en humanos, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores en macacos cangrejeros.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enjaymo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con Enjaymo en los estudios clínicos CADENZA y CARDINAL fueron cefalea, hipertensión, infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, náuseas, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la perfusión y cianosis (notificada como acrocianosis).

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de la seguridad de Enjaymo en pacientes con CAD se basó principalmente en los datos de 66 pacientes que participaron en el estudio en fase III, aleatorizado y controlado con placebo (CADENZA) y en un estudio abierto de un solo grupo (CARDINAL).

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios CADENZA y CARDINAL según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de decreciente gravedad.

Tabla 2 - Lista de reacciones adversas en los estudios CADENZA y CARDINAL

| Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes |
|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario Cistitis Infecciones del tracto respiratorio superior ^a Nasofaringitis ^b Gastroenteritis Rinitis | Infecciones del tracto respiratorio inferior ^c Urosepsis Infección del tracto urinario por escherichia Infección bacteriana urinaria Cistitis bacteriana Herpes oral Viremia por herpes simple Herpes zóster Herpes simple |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Pirexia ^f Sensación de frío ^f Reacciones relacionadas con la perfusión ^f |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Aura ^f Mareos ^{f*} |
| Trastornos vasculares | Hipertensión ^d Cianosis (notificada como acrocianosis) Fenómeno de Raynaud | Hipotensión ^{f*} Cardiomiopatía por estrés ^f |
| Trastornos gastrointestinales | Dolor abdominal ^e Náuseas | Diarrea ^f Dispepsia ^f Úlcera aftosa ^f |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Molestia en el pecho ^{f*} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito ^{f*} |

^a **Infecciones del tracto respiratorio superior:** infección del tracto respiratorio superior, bronquitis e infección vírica del tracto respiratorio superior

^b **Nasofaringitis:** nasofaringitis, faringitis

^c **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** neumonía por klebsiella, neumonía por COVID-19, infección del tracto respiratorio inferior, infección vírica del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio, neumonía

^d **Hipertensión:** hipertensión, aumento de la presión arterial, hipertensión esencial, crisis hipertensiva, hipertensión de bata blanca

^e **Dolor abdominal:** dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, dolor abdominal a la palpación

^f **Reacción relacionada con la perfusión:** todas se produjeron en las 24 horas siguientes al inicio de la perfusión de Enjaymo. *Los acontecimientos que sugieren reacciones de hipersensibilidad se incluyen en la tabla.

Infecciones graves

De los 66 pacientes que participaron en los estudios CADENZA y CARDINAL, se notificaron infecciones graves en 10 pacientes (15,2%). Las infecciones graves enumeradas en la tabla de RAM incluyen infección del tracto respiratorio [neumonía por klebsiella (n = 1), infección del tracto respiratorio (n = 1), neumonía por COVID-19 (n = 1)], infección del tracto urinario [urosepsis (n = 1), infección del tracto urinario (n = 1), infección bacteriana urinaria (n = 1)], herpes zóster (n = 1). Sutimlimab se interrumpió en un paciente debido a una infección grave por neumonía por klebsiella con desenlace mortal. No se notificaron otros acontecimientos mortales de infecciones. Ver sección 4.4 para obtener información sobre las recomendaciones de vacunación para infecciones graves y para monitorizar los signos y síntomas tempranos de las infecciones.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de sutimlimab se evaluó en pacientes con CAD en los estudios CARDINAL y CADENZA en el momento basal, durante el periodo de tratamiento y al final del tratamiento (semana 26). Dos de los 24 pacientes (8,3%) incluidos en el estudio CARDINAL que recibieron al menos una dosis de sutimlimab desarrollaron anticuerpos-antifármaco (AAF) durante el tratamiento. En CADENZA, 6 de los 42 pacientes tratados con sutimlimab (14,3%) desarrollaron AAF durante el tratamiento. Estos AAF fueron de naturaleza transitoria con titulación baja y no se asociaron a cambios en el perfil farmacocinético, la respuesta clínica ni los acontecimientos adversos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los pacientes que experimenten sobredosis, se recomienda la interrupción inmediata de la perfusión y una monitorización estrecha.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del complemento, código ATC: L04AJ04

Mecanismo de acción

Sutimlimab es un anticuerpo monoclonal (AcM) IgG, subclase 4 (IgG4), que inhibe la vía clásica (VC) del complemento y se une específicamente al componente de la proteína del complemento 1, subcomponente s (C1s), una serina proteasa que escinde C4. Sutimlimab no inhibe las actividades de la lectina y las vías alternativas del complemento. La inhibición de la vía clásica del complemento a nivel de C1s impide el depósito de opsoninas del complemento en la superficie de los glóbulos rojos, lo que provoca la inhibición de la hemólisis en pacientes con CAD, previene la generación de anafilotoxinas proinflamatorias C3a y C5a y el complejo terminal del complemento posterior C5b-9.

Eficacia clínica y seguridad

Se observó una inhibición de la VC superior al 90% después de la primera perfusión de Enjaymo y los niveles de C4 se restauraron a los niveles normales (0,2 g/l) en los pacientes con CAD en el plazo de una semana después de la primera dosis de Enjaymo.

La seguridad y la eficacia de Enjaymo en pacientes con enfermedad por crioaglutininas (CAD, por sus siglas en inglés) se evaluaron en un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CADENZA) en 42 pacientes (n = 22 con Enjaymo y n = 20 con placebo) y en un estudio en fase III, abierto y de un solo grupo (CARDINAL) en 24 pacientes durante un periodo de 26 semanas. Tras la finalización de los periodos de tratamiento de seis meses (parte A), los pacientes de ambos estudios continuaron recibiendo Enjaymo en una fase de extensión de la respuesta de seguridad y durabilidad a largo plazo (parte B) durante 12 meses más (CADENZA) y 24 meses (CARDINAL) después del último paciente de la parte A. Ambos estudios incluyeron un seguimiento de 9 semanas después de la última dosis de Enjaymo. Los criterios clave de elegibilidad fueron una hemoglobina (Hgb) basal ≤ 10 g/dl y una hemólisis activa con un nivel de bilirrubina por encima del intervalo de referencia normal. Se excluyó a los pacientes con síndrome de aglutininas frías (cold agglutinin syndrome, CAS, por sus siglas en inglés). Los pacientes del estudio CADENZA no tenían antecedentes de transfusión en un plazo de 6 meses, ni más de una transfusión de sangre en los 12

meses anteriores a la inclusión en el estudio, mientras que los pacientes inscritos en el estudio CARDINAL tenían antecedentes de al menos una transfusión de sangre documentada dentro de los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio. A los pacientes se les administró 6.500 mg para 39- <75 kg o 7.500 mg de Enjaymo para ≥ 75 kg por vía intravenosa durante aproximadamente 60 minutos el día 0, el día 7 y, a partir de entonces, cada 14 días. Las principales características basales de la población del estudio se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 - Características basales de los pacientes incluidos en los estudios clínicos

| Parámetro | Estadísticas | CADENZA | | CARDINAL |
|--------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | Placebo N = 20 | Enjaymo N = 22 | Enjaymo N = 24 |
| Edad | Media Mín., máx. | 68,2 51,83 | 65,3 46,88 | 71,3 55,85 |
| Sexo | n (%) | 4 (20,0) 16 (80,0) | 5 (22,7) 17 (77,3) | 9 (37,5) 15 (62,5) |
| Hombre | | | | |
| Mujer | | | | |
| Peso corporal | Media, kg Mín., máx. | 64,9 48,95 | 66,8 39,100 | 67,8 40,112 |
| Hemoglobina | Media, g/dl | 9,33 | 9,15 | 8,59 |
| Bilirrubina (total)* | $\mu\text{mol/l}$ | 35,77 (1,75 veces el LSN) | 41,17 (2 veces el LSN) | 53,26 (2,6 veces el LSN†) |
| Antecedentes de transfusión | Número medio de transfusiones (intervalo) | 0 0 | 0 0,14 (0,1) | 3,2 (1,19) 4,8 (1,23) |
| En los últimos 6 meses | | | | |
| En los últimos 12 meses | | | | |
| FACIT†-Escala de fatiga | Media | 32,99 | 31,67 | 32,5 |

*N = 21 en CARDINAL; placebo N = 18 y Enjaymo N = 20 en CADENZA, para los datos de bilirrubina, excluyendo a los pacientes con un resultado de prueba positivo o no disponible para el síndrome de Gilbert.

† LSN: límite superior de la normalidad, FACIT: Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas (FACIT-Fatiga se mide en una escala de 0 (la peor fatiga) a 52 (sin fatiga))

Estudio CADENZA

Se aleatorizó a 42 pacientes para recibir Enjaymo (n = 22) o placebo (n = 20) hasta la semana 25.

La eficacia se basó en la proporción de pacientes que cumplieron los criterios de la variable primaria: un aumento desde el momento basal en el nivel de Hgb $\geq 1,5$ g/dl en el momento de la evaluación del tratamiento (valor medio desde las semanas 23, 25 y 26), sin necesidad de transfusiones desde la semana 5 hasta la semana 26, y sin tratamiento para la CAD más allá de lo permitido por el protocolo desde la semana 5 hasta la semana 26. Un paciente recibía una transfusión de sangre si cumplía el siguiente umbral de hemoglobina: Hgb <7 g/dl o para una Hgb <9 g/dl con síntomas. Los tratamientos prohibidos incluían rituximab en monoterapia o en combinación con agentes citotóxicos.

La eficacia se evaluó con más detalle mediante las siguientes dos variables secundarias clave: en función del efecto de Enjaymo sobre el cambio medio desde el momento basal en la Hgb y la puntuación de fatiga según la FACIT para evaluar el cambio en la calidad de vida. Las variables secundarias adicionales fueron: medidas de laboratorio de hemólisis, incluido el cambio medio desde el momento basal en la bilirrubina total. Los datos de eficacia de apoyo recogidos incluyeron el uso de transfusiones después de cinco semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia se describen en las tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4 - Resultados de eficacia en pacientes con CAD en el estudio CADENZA – Parte A

| Parámetro | Estadísticas | Placebo N = 20 | Enjaimo N = 22 | Efecto del tratamiento |
|--|--|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| Paciente que responde al tratamiento^a | % (IC del 95%) Relación de probabilidades (IC del 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 | Cambio medio desde el momento basal (media de MC [†]), g/dl | 0,09 | 2,66 | 2,56 |
| | IC del 95% de la media de MC | (-0,5, 0,68) | (2,09, 3,22) | (1,75, 3,38) |
| | Valor de p | | | <0,001 |
| Número medio de transfusiones (de la semana 5 a la semana 26) | n (DE) | 0,5 (1,1) | 0,05 (0,2) | NC |
| FACIT[‡]-escala de fatiga | Media | 33,66 | 43,15 | |
| | Cambio medio desde el momento basal (media de MC [†]) | 1,91 | 10,83 | 8,93 |
| | IC del 95% de la media de MC | (-1,65, 5,46) | (7,45, 14,22) | (4, 13,85) |
| | Valor de p | | | <0,001 |
| Bilirrubina total[*] | | | | |
| | Media, µmol/l | 33,95 | 12,12 | |
| | Cambio medio desde el momento basal | -1,83 | -22,13 | NC |
| | Número de pacientes normalizados (%) | 4 (22,2%) | 15 (88,2) | |

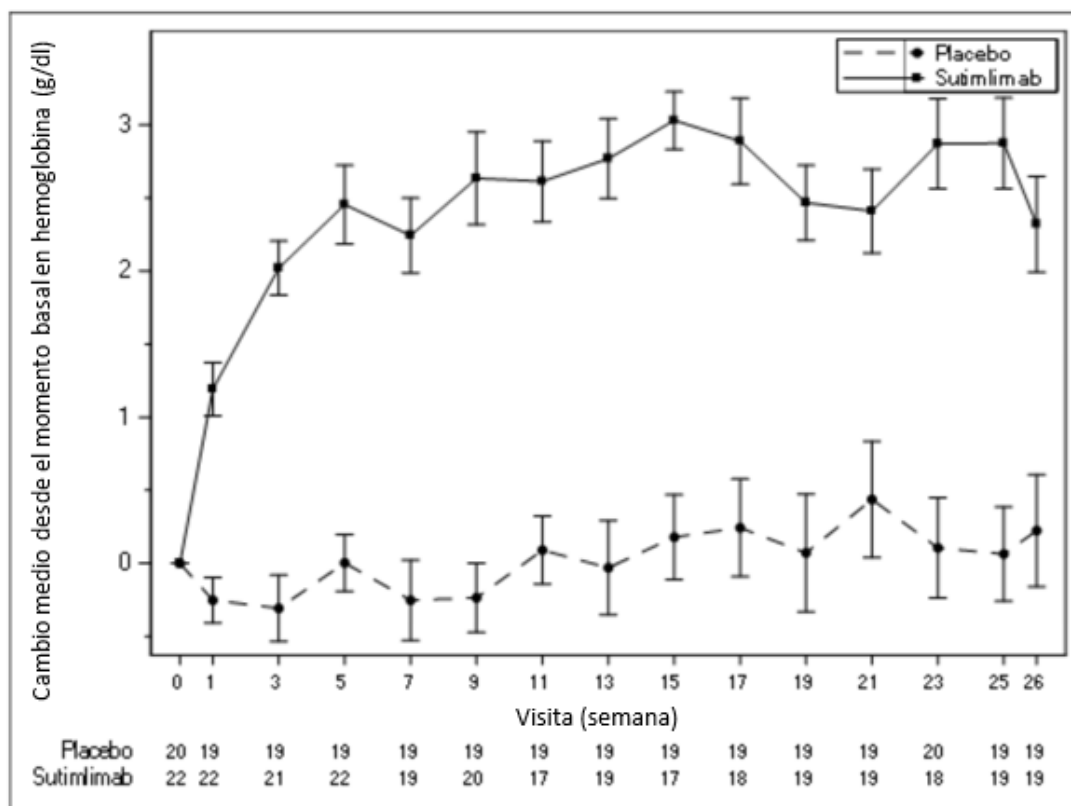
^aUn paciente que responde al tratamiento se definió como un paciente con un aumento desde el momento basal en el nivel de Hgb $\geq 1,5$ g/dl en el momento de evaluación del tratamiento (valor medio de las semanas 23, 25 y 26), sin transfusión de sangre desde la semana 5 hasta la semana 26, y sin tratamiento para la CAD más allá de lo permitido por el protocolo desde la semana 5 hasta la semana 26.

^{*}N = 18 para placebo y N = 17 para Enjaimo, para los datos de bilirrubina, excluyendo a los pacientes con un resultado de prueba positivo o no disponible para el síndrome de Gilbert

[†]MC: mínimos cuadrados, FACIT: Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas, NC = no calculado

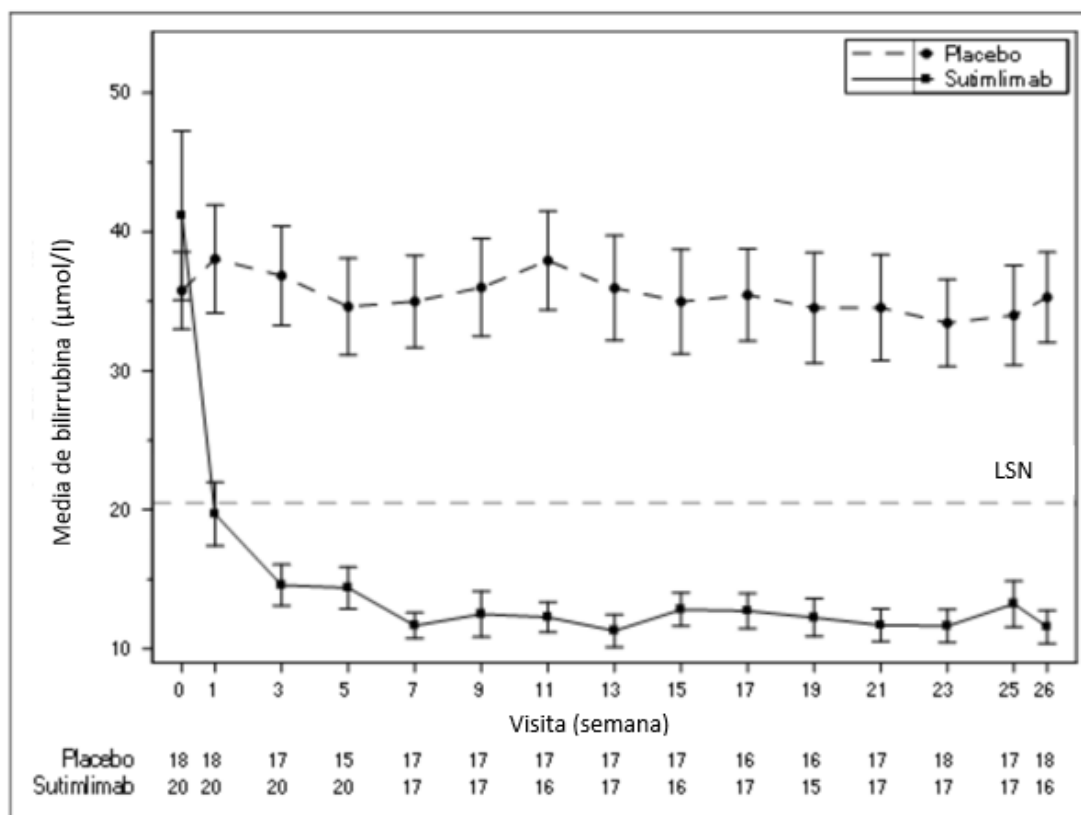
El cambio medio desde el momento basal en la hemoglobina (Hgb) se muestra en la Figura 1 a continuación.

Figura 1 - Estudio CADENZA Parte A: Gráfico del cambio medio desde el momento basal en la hemoglobina (g/dl) (+/- EE) por visita



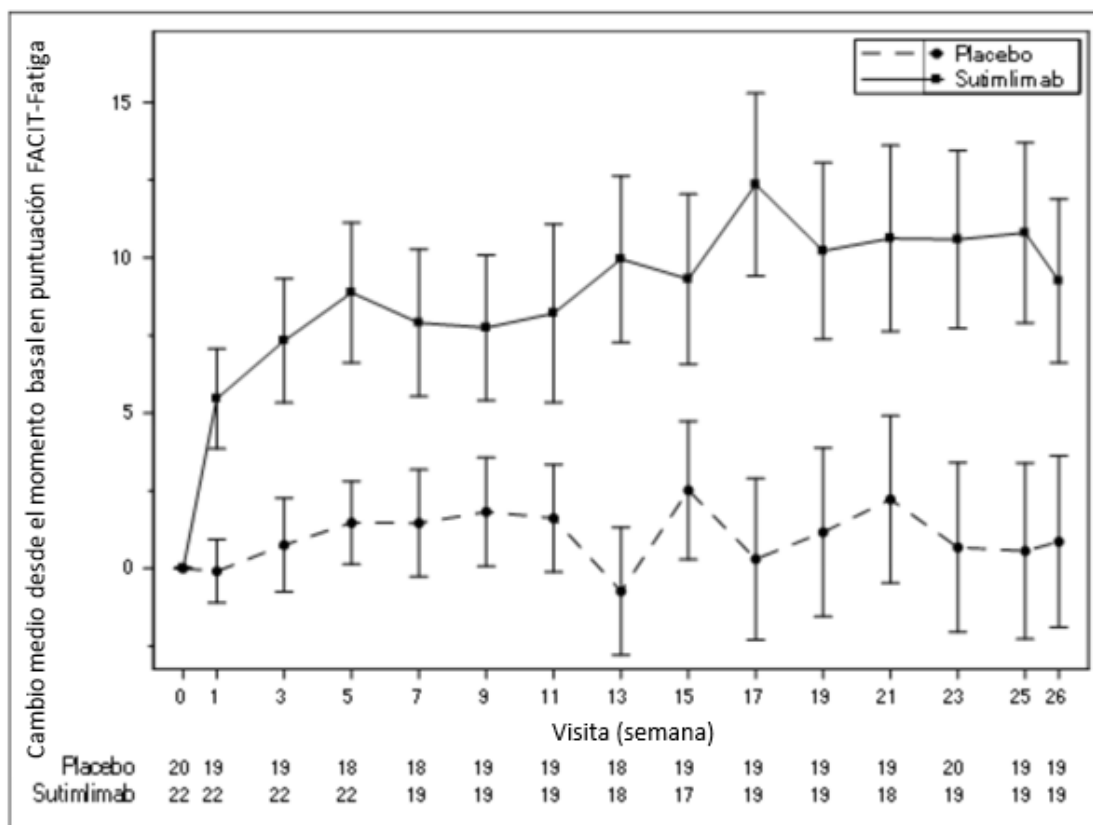
Los niveles medios de bilirrubina por visita se muestran en la Figura 2 a continuación.

Figura 2 - Estudio CADENZA Parte A: Gráfico de la media de bilirrubina ($\mu\text{mol/l}$) (\pm EE) por visita (excluidos los sujetos con resultados positivos o desconocidos en la prueba del síndrome de Gilbert)



En la Parte A, los aumentos en las puntuaciones medias de FACIT-fatiga se presentan en la Figura 3 a continuación.

Figura 3 – Estudio CADENZA Parte A: Gráfico del cambio medio en la puntuación de la FACIT-Fatiga (EE) por visita – Observada – Grupo de análisis completo



En la Parte B, los niveles medios de hemoglobina se mantuvieron >11 g/dl y se observó una normalización sostenida de los niveles medios de bilirrubina, lo que indica una disminución sostenida de la hemólisis. Se mantuvieron las mejoras en la puntuación FACIT-Fatiga observadas en la Parte A.

Después de la última dosis de Enjaymo en el estudio, se observaron signos y síntomas de hemólisis recurrente. La hemoglobina media, nueve semanas después de la última dosis en la Parte B, disminuyó en 2,41 g/dl de desviación estándar (DE: 2,21) y la bilirrubina media aumentó en 21,80 $\mu\text{mol/l}$ (DE: 18,14) a partir de los últimos valores disponibles durante el tratamiento. La puntuación media de FACIT-Fatiga volvió a situarse cerca de los niveles basales, en 31,29, con un cambio medio de la DE desde el momento basal de -1,40 (11,48).

Estudio CARDINAL

A 24 pacientes se les administró Enjaymo hasta la semana 25.

La eficacia se basó en la proporción de pacientes que cumplieron los criterios de la variable primaria: un aumento desde el momento basal en el nivel de Hgb ≥ 2 g/dl o un nivel de Hgb ≥ 12 g/dl en el momento de la evaluación del tratamiento (valor medio desde las semanas 23, 25 y 26), sin transfusión de sangre desde la semana 5 hasta la semana 26, y sin tratamiento para la CAD más allá de lo permitido por el protocolo desde la semana 5 hasta la semana 26. Un paciente recibía una transfusión de sangre si cumplía el siguiente umbral de hemoglobina: Hgb <7 g/dl o para una Hgb <9 g/dl con

síntomas. Los tratamientos prohibidos incluían rituximab en monoterapia o en combinación con agentes citotóxicos.

La eficacia se evaluó con mayor detalle mediante las siguientes variables secundarias: en función del efecto de Enjaymo sobre la Hgb y las medidas de laboratorio de hemólisis, incluido el cambio medio desde el momento basal en la bilirrubina total. El cambio en la calidad de vida se evaluó mediante el cambio medio desde el momento basal en la puntuación de la FACIT-fatiga como una variable secundaria. Los datos de eficacia de apoyo recogidos incluyeron el uso de transfusiones después de cinco semanas de tratamiento.

La Tabla 5 presenta los resultados de eficacia en pacientes con CAD en el estudio CARDINAL.

Tabla 5 - Resultados de eficacia en pacientes con CAD en el estudio CARDINAL - Parte A

| Parámetro | Estadísticas | ENJAYMO N = 24 |
|--|---|---|
| Paciente que responde al tratamiento^a | n (%) | 13 (54) |
| Hemoglobina | Cambio medio desde el momento basal (media de MC [†]), g/dl IC del 95% de la media de MC | 2,60 (0,74, 4,46) |
| Número medio de transfusiones (de la semana 5 a la semana 26) | n | 0,9 |
| Bilirrubina total[*] | Media, µmol/l Cambio medio desde el momento basal (media de MC [†]) Número de pacientes normalizados (%) | 15,48 (0,76 × LSN [†]) -38,18 13 (54,2) |
| FACIT[†]-escala de fatiga | Media Cambio medio desde el momento basal (media de MC [†]) IC del 95% de la media de MC | 44,26 10,85 (8,0, 13,7) |

^aUn paciente que responde al tratamiento se definió como un paciente con un aumento desde el momento basal en el nivel de Hgb ≥ 2 g/dl o un nivel de Hgb ≥ 12 g/dl en el momento de evaluación del tratamiento (valor medio de las semanas 23, 25 y 26), sin transfusión de sangre desde la semana 5 hasta la semana 26, y sin tratamiento para la CAD más allá de lo permitido por el protocolo desde la semana 5 hasta la semana 26.

^{*}N = 21 para los datos de bilirrubina, excluyendo a los pacientes con síndrome de Gilbert

[†]MC: mínimos cuadrados, LSN: límite superior de la normalidad, FACIT: Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas.

En la Parte B, los niveles medios de hemoglobina se mantuvieron >11 g/dl y se observó una normalización sostenida de los niveles medios de bilirrubina, lo que indica una disminución sostenida de la hemólisis.

Después de la última dosis de Enjaymo en el estudio, se observaron signos y síntomas de hemólisis recurrente. La hemoglobina media, nueve semanas después de la última dosis en la Parte B, disminuyó en 2,28 g/dl (DE: 1,80) y la bilirrubina media aumentó en 24,27 µmol/l (DE: 13,51) a partir de los últimos valores disponibles durante el tratamiento. Las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga

volvieron al momento basal, con un cambio medio de la DE desde los valores basales previos al tratamiento de 1,05 (8,15).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Enjaymo en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad por crioaglutininas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Población de edad avanzada

La mayoría de los pacientes (43/66, 65%) incluidos en los estudios clínicos con Enjaymo para la CAD tenían 65 años de edad o más. La experiencia clínica notificada no ha identificado ninguna diferencia en las respuestas entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de sutimlimab se caracterizó en 24 pacientes (CARDINAL) y 42 pacientes (CADENZA), que incluyeron 51 pacientes tratados con 6.500 mg y 15 pacientes con 7.500 mg según la posología recomendada. Las exposiciones totales en estado estacionario de la pauta posológica propuesta se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6 - Media (DE) de los parámetros de exposición en estado estacionario

| CARDINAL y CADENZA | Dosis (mg) | C_{min} (µg/ml)* | AUC_{ss} (µg·h/ml)* |
|---------------------------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Media (DE) | 6.500 (n = 51) | 1.397 (721) | 697.449 (256.234) |
| | 7.500 (n = 15) | 1.107 (661) | 576.017 (253.776) |

*Abreviaturas: AUC_{ss} = área bajo la curva entre 2 dosis consecutivas después de alcanzar el estado estacionario; C_{min} = concentración mínima en estado estacionario definida como 1 hora antes de la administración de la siguiente dosis

El estado estacionario se alcanzó en la semana 7 después de iniciar el tratamiento con sutimlimab, con un cociente de acumulación inferior a 2.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario en los compartimentos central y periférico fue de aproximadamente 5,8 l en los pacientes con CAD.

Biotransformación

Sutimlimab es una proteína. En general, se reconoce que los anticuerpos se metabolizan por degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

La semivida de sutimlimab depende de la concentración plasmática. La semivida de eliminación terminal de sutimlimab en estado estacionario basada en el aclaramiento total (aclaramiento lineal y no lineal) es de 16 días.

Linealidad/No linealidad

Después de dosis únicas, el aclaramiento de sutimlimab mostró una disminución inicial pronunciada a dosis inferiores a 30 mg/kg (~2 g), convirtiéndose en independiente de la dosis entre 60 y 100 mg/kg de sutimlimab.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de sutimlimab en función del sexo, la edad, la insuficiencia hepática o la insuficiencia renal. Los niveles de exposición ($C_{\text{máx.}}$, $C_{\text{mín.}}$ y AUC) en estado estacionario se calcularon en base a 6.500 mg (<75 kg) y 7.500 mg (≥ 75 kg) administrados los días 0, 7 y cada 14 días a partir de entonces. El análisis farmacocinético de la población mostró parámetros de exposición similares entre los sexos con 101 participantes varones y 95 mujeres.

El análisis farmacocinético de la población mostró parámetros de exposición similares con la raza de los participantes (94 de raza blanca, 10 de raza negra, 42 asiáticos).

El análisis farmacocinético de la población mostró que el peso corporal y la etnia (japonesa frente a no japonesa) influyeron en la farmacocinética de sutimlimab. Se observó una menor exposición en los participantes con mayor peso corporal. Según la comparación entre estudios, el AUC_{0-168} de sutimlimab después de 30 a 100 mg/kg fue hasta un 38% mayor en los sujetos japoneses que en los participantes no japoneses.

Relación(es) farmacocinética/farmacodinámica:

La concentración de sutimlimab por encima de 100 µg/ml dio lugar a la inhibición máxima de la VC. La pauta posológica propuesta dio lugar a una exposición adecuada a sutimlimab en estado estacionario para proporcionar efectos clínicamente relevantes sobre los niveles de Hgb, bilirrubina y C4 total.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de desarrollo prenatal y posnatal mejorado (DPPm) en macacos cangrejeros no reveló evidencia de resultados adversos en el desarrollo con la administración intravenosa de sutimlimab durante la organogénesis hasta el parto, en exposiciones aproximadamente 2-3 veces el AUC en humanos a la dosis máxima recomendada. En los estudios de dosis repetidas con sutimlimab con exposiciones hasta aproximadamente 4 veces la dosis recomendada en humanos, no se observaron efectos sobre los órganos reproductores en macacos cangrejeros.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de sutimlimab.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios preclínicos en macacos cangrejeros.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80 (E 433)
Cloruro de sodio
Fosfato de sodio dibásico (E 339)
Fosfato de sodio monobásico (E 339)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir:

4 años.

Conservación del medicamento después de la apertura:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 16 horas entre 18 °C y 25 °C o durante 72 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C u 8 horas a temperatura ambiente, a menos que la apertura del vial y la mezcla en la bolsa para perfusión se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del vial del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 22 ml en vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo), precinto (aluminio) y una tapa tipo *flip off*.

Cada envase contiene 1 o 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Enjymo se suministra como una solución en un vial de dosis única y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Preparación

1. Sacar Enjymo de la nevera. Para minimizar la formación de espuma, no agitar.
2. Inspeccionar visualmente los viales en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución es un líquido opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo. No administrar si está decolorado o si hay otras partículas extrañas.
3. Extraer el volumen calculado del número adecuado de viales en función de la dosis recomendada (ver la Tabla 1) y añadir a una bolsa para perfusión vacía. Desechar la parte no utilizada que quede en el vial.

4. La solución preparada se debe administrar inmediatamente. Para las condiciones de conservación, ver sección 6.3.

Administración

1. Antes de la administración, dejar que la solución para perfusión alcance la temperatura ambiente (18 °C-25 °C). Consultar la tabla 1 para ver la velocidad de perfusión, ver sección 4.2. La perfusión se debe administrar a lo largo de 1 a 2 horas, dependiendo del peso corporal del paciente. Administrar la perfusión solo a través de un filtro de 0,22 micras con una membrana de polietersulfona (PES). Se pueden utilizar calentadores de perfusión, no superar una temperatura de 40 °C.
2. El catéter y el tubo de perfusión se deben cebar con la solución de dosificación inmediatamente antes de la perfusión y lavar inmediatamente después de la finalización de la perfusión con una cantidad suficiente (aproximadamente 20 ml) de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
3. No se han observado incompatibilidades entre la solución para perfusión de Enjaymo y las bolsas para perfusión fabricadas con cloruro de polivinilo (PVC) plastificado con di-(2-etilhexilo)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO); los equipos de administración fabricados con PVC plastificado con DEHP, polipropileno (PP) y polietileno (PE) sin DEHP; y los adaptadores de viales fabricados con policarbonato (PC) y acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo

1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC garantizará que en cada estado miembro donde se comercialice Enjaymo, todos los profesionales sanitarios (PS) que se espera que prescriban Enjaymo se les proporcione los siguientes materiales informativos:

- Guía para el médico
- Guía para el paciente

Estas herramientas transmitirán mensajes clave de seguridad sobre el importante riesgo identificado de infecciones graves y el importante riesgo potencial de infecciones meningocócicas.

Para la guía para el médico:

- Informar a los médicos de que los pacientes se deben vacunar (de acuerdo con las directrices de vacunación locales más actuales para el uso de la vacuna en pacientes con deficiencias persistentes del complemento) antes de iniciar Enjaymo.
- Recomendar la vigilancia durante el tratamiento para detectar los primeros signos y síntomas de infección.
- Recomendar el asesoramiento individualizado del paciente.

Para la guía para el paciente:

- Aumentar la concienciación sobre el mayor riesgo de infección y la necesidad de vacunación.
- Aumentar la concienciación sobre los signos y síntomas tempranos de las infecciones y la necesidad de buscar atención médica inmediata en caso de que se produzcan.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Enjaymo 50 mg/ml solución para perfusión
sutimlimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1.100 mg de sutimlimab en 22 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: polisorbato 80, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
50 mg/ml
1 vial
6 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

| |
|---|
| 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES |
|---|

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA: VIAL/VIDRIO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Enjaymo 50 mg/ml perfusión
sutimlimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1.100 mg de sutimlimab en 22 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico (E 339), fosfato de sodio monobásico (E 339), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
50 mg/ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

IV
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Rare Diseases

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Enjaymo 50 mg/ml solución para perfusión sutimlimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Enjaymo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Enjaymo
3. Cómo se le administrará Enjaymo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enjaymo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Enjaymo y para qué se utiliza

Enjaymo contiene el principio activo sutimlimab, y pertenece a una clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales.

En el trastorno raro de la sangre, enfermedad por crioaglutininas (CAD, por sus siglas en inglés), ciertos anticuerpos del sistema inmunitario de defensa se unen a los glóbulos rojos. Esto provoca la destrucción de los glóbulos rojos (anemia hemolítica) a través de la activación de la vía clásica del complemento (parte del sistema inmunitario de defensa). Enjaymo bloquea la activación de esta parte del sistema inmunitario de defensa.

Enjaymo se utiliza para tratar la anemia hemolítica en adultos que tienen CAD. Esto reduce la anemia y disminuye la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Enjaymo

No debe recibir Enjaymo

- si es alérgico a sutimlimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Enjaymo.

Infecciones

Informe a su médico si tiene alguna infección, incluida una infección en curso como el VIH, la hepatitis B o la hepatitis C o si tiene una capacidad disminuida para combatir las infecciones.

Vacunas

Compruebe con su médico que usted está debidamente vacunado, y que también ha recibido las vacunas meningocócicas y estreptocócicas.

Se recomienda que esté vacunado al menos 2 semanas antes de empezar con Enjaymo. Debe tener en cuenta que la vacunación no siempre puede prevenir estos tipos de infección. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si aparece cualquier signo de infección, ver sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Reacciones alérgicas

Busque ayuda médica inmediatamente si nota cualquier signo de una reacción alérgica mientras o después de que le administren este medicamento. Para los síntomas, ver la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Puede experimentar reacciones relacionadas con la perfusión durante la perfusión o inmediatamente después de la misma. Informe a su profesional sanitario inmediatamente si experimenta síntomas asociados con la perfusión de Enjaymo. Para los síntomas, ver la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Informe a su médico si tiene una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES), también conocido como lupus. Busque atención médica si desarrolla cualquier síntoma de LES, como dolor o hinchazón de las articulaciones, erupción en las mejillas y la nariz o fiebre inexplicable.

Niños y adolescentes

Enjaymo no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que la CAD generalmente no ocurre en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Enjaymo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Se desconoce si Enjaymo puede afectar al feto.

Si está embarazada, solo debe recibir Enjaymo si su médico se lo ha recomendado claramente.

Lactancia

Se desconoce si Enjaymo pasa a la leche materna. Si está en periodo de lactancia o tiene intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de usar este medicamento, pues su médico y usted deben decidir si debe dar el pecho o si se le administrará Enjaymo.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Enjaymo contiene sodio

Este medicamento contiene 3,5 mg por ml o 77 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 3,85% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará Enjaymo

Enjaymo se le administrará por un profesional sanitario. Se administra por perfusión (goteo) en una vena (por vía intravenosa). La dosis que se le administrará dependerá de su peso corporal.

Normalmente la perfusión dura de 1 a 2 horas. Después de cada perfusión se le controlará para detectar reacciones alérgicas: después de la primera perfusión se le controlará durante al menos 2 horas. Después de las perfusiones posteriores, se le controlará durante al menos 1 hora.

Por lo general, usted recibirá:

- una dosis inicial de Enjaymo
- una dosis de Enjaymo una semana después
- después empezará a recibir Enjaymo cada 2 semanas

Perfusión domiciliaria

- Usted recibirá Enjaymo durante al menos tres meses en un centro sanitario.
- Después de esto, su médico puede considerar que pueda recibir perfusión domiciliaria de Enjaymo.
- La perfusión domiciliaria se realizará por un profesional sanitario.

Si recibe más Enjaymo del que debe

Este medicamento será administrado por un profesional sanitario. Si cree que se le ha administrado accidentalmente demasiado Enjaymo, póngase en contacto con su médico para que le aconseje.

Si olvidó usar Enjaymo

Si pierde una cita para recibir Enjaymo, contacte con su médico inmediatamente para reprogramar su perfusión.

Si interrumpe el tratamiento con Enjaymo

Los efectos de Enjaymo se reducirán después de finalizar el tratamiento. Si deja de recibir Enjaymo, su médico debe comprobar si vuelven los signos y síntomas de la CAD. Los síntomas son causados por la destrucción de sus glóbulos rojos y pueden incluir cansancio, dificultad para respirar, latido cardíaco rápido u orina oscura.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente al profesional sanitario que le está administrando Enjaymo si nota cualquier signo de una reacción alérgica mientras o poco tiempo después de recibir este medicamento. Los signos pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor severo en la piel, con una erupción roja o bultos elevados
- sensación de desmayo.

Si cualquiera de estos síntomas ocurre durante la perfusión, ésta se debe interrumpir inmediatamente.

Informe inmediatamente al profesional sanitario que le está administrando Enjaymo si nota cualquier signo de una reacción relacionada con la perfusión mientras está recibiendo este medicamento. Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas). Los signos pueden incluir:

- náuseas
- sofocos
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- latido cardíaco rápido

Informe a su médico lo antes posible si experimenta síntomas o signos de una infección como:

- fiebre con o sin erupción, escalofríos, síntomas similares a la gripe, tos/dificultad para respirar, dolor de cabeza con náuseas, vómitos, rigidez de cuello, rigidez de la espalda, confusión, sensibilidad ocular a la luz, dolor al orinar u orinar con más frecuencia.
- Infecciones: tracto urinario, tracto respiratorio superior, estómago e intestino, resfriado común, secreción nasal, son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Infecciones: tracto respiratorio inferior, tracto urinario, infección por herpes, son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Informe a su médico o enfermero si experimenta cualquiera de los siguientes otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- presión arterial alta
- mala circulación con decoloración de la piel en las manos y los pies en respuesta al frío y al estrés (fenómeno de Raynaud, acrocianosis)
- dolor de vientre
- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones relacionadas con la perfusión
- Fiebre
- Sensación de frío
- Mareos
- Aura
- Presión arterial baja
- Diarrea
- Molestia en el estómago
- Úlcera bucal (úlceras aftosas)
- Molestia en el pecho
- Picor

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Enjaymo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Enjaymo no se debe tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario es responsable de deshacerse correctamente de cualquier producto no utilizado. Esta medida ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Enjaymo

- El principio activo es sutimlimab. Cada vial de 22 ml de solución contiene 1.100 mg de sutimlimab.
- Los demás componentes son polisorbato 80 (E 433), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico (E 339), fosfato de sodio monobásico (E 339) y agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene sodio (ver sección 2 “Enjaymo contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Enjaymo es una solución para perfusión opalescente, de incolora a ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas.

Cada envase contiene 1 o 6 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Preparación

Enjaymo se suministra como una solución en un vial de dosis única y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Sacar Enjaymo de la nevera. Para minimizar la formación de espuma, no agitar.
2. Inspeccionar visualmente los viales en busca de partículas y decoloración antes de la administración. La solución es un líquido opalescente y de incoloro a ligeramente amarillo. No administrar si está decolorado o si hay otras partículas extrañas.
3. Extraer el volumen calculado del número adecuado de viales en función de la dosis recomendada (ver la Tabla 1 para la referencia de la perfusión) y añadir a una bolsa para perfusión vacía. Desechar cualquier parte no utilizada que quede en el vial.
4. La solución preparada se debe administrar inmediatamente.

Administración

1. Antes de la administración, dejar que la solución para perfusión alcance la temperatura ambiente (18 °C-25 °C). Consultar la tabla 1 para ver la velocidad de perfusión. La perfusión se debe administrar a lo largo de 1 a 2 horas, dependiendo del peso corporal del paciente. Administrar la perfusión de Enjaymo solo a través de un filtro de 0,22 micras con una membrana de polietersulfona (PES). Se pueden utilizar calentadores de perfusión, no superar una temperatura de 40 °C.
2. El catéter y el tubo de perfusión se deben cebar con la solución de dosificación inmediatamente antes de la perfusión y lavar inmediatamente después de la finalización de la perfusión con una cantidad suficiente (aproximadamente 20 ml) de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
3. No se han observado incompatibilidades entre la solución para perfusión de Enjaymo y las bolsas para perfusión fabricadas con cloruro de polivinilo (PVC) plastificado con di-(2-etilhexilo)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO); los equipos de administración fabricados con PVC plastificado con DEHP, polipropileno (PP) y polietileno (PE) sin DEHP; y los adaptadores de viales fabricados con policarbonato (PC) y acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS).

Tabla 1 - Tabla de referencia de la perfusión

| Intervalo de peso corporal | Dosis (mg) | Número de viales necesarios | Volumen (ml) | Velocidad máxima de perfusión |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------|--------------|-------------------------------|
| Igual o más de 39 kg a menos de 75 kg | 6.500 | 6 | 130 | 130 ml/hora |
| 75 kg o más | 7.500 | 7 | 150 | 150 ml/hora |

Condiciones de conservación

Vial sin abrir

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Después de la apertura

- Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 16 horas entre 18 °C y 25 °C o durante 72 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.
- Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C u 8 horas a temperatura ambiente, a menos que la apertura del vial y la mezcla en la bolsa para perfusión se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Perfusión domiciliaria

Las perfusiones domiciliarias se deben realizar por un profesional sanitario.

La decisión de considerar la perfusión domiciliaria se debe basar en las características clínicas individuales del paciente y en sus necesidades individuales. La transición de la perfusión de un centro clínico a la administración en el domicilio incluye garantizar que se dispone de la infraestructura y los recursos adecuados y que son coherentes con las órdenes del médico que trata al paciente. La perfusión de Enjaymo en el domicilio se puede considerar para los pacientes que han tolerado bien su perfusión en un centro clínico y no han tenido reacciones relacionadas con la perfusión. Las comorbilidades subyacentes de un paciente y la capacidad de cumplir con los requisitos de la perfusión domiciliaria se deben tener en cuenta al evaluar la elegibilidad del paciente para recibir perfusión domiciliaria. Además, se deben considerar los siguientes criterios:

- El paciente no debe tener una condición concurrente en curso que, en opinión del médico, pueda suponer un mayor riesgo para el paciente al recibir una perfusión en el entorno domiciliario en lugar del entorno clínico. Antes de iniciar la perfusión domiciliaria, se debe completar una evaluación detallada para garantizar que el paciente está médicamente estable.
- El paciente debe haber recibido con éxito la perfusión de Enjaymo en un entorno clínico (hospitalario o ambulatorio) durante al menos tres meses bajo la supervisión de un médico o cuidador con experiencia en el manejo de pacientes con CAD.
- El paciente debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los procedimientos de la perfusión domiciliaria y las recomendaciones del médico que trata al paciente o del cuidador.
- El profesional sanitario que administra la perfusión en casa debe estar disponible en todo momento durante la perfusión domiciliaria y durante al menos 1 hora después de la perfusión.

Si el paciente experimenta reacciones adversas durante la perfusión domiciliaria, el proceso de perfusión se debe interrumpir inmediatamente, se debe iniciar el tratamiento médico adecuado y se debe informar al médico que trata al paciente. En tales casos, el médico tratante debe decidir si se deben realizar perfusiones posteriores y, en caso afirmativo, si las perfusiones se deben administrar en un hospital o en un entorno de atención ambulatoria supervisada.