

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 secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 150 mg de anifrolumab.

Um frasco para injetáveis de 2,0 ml de concentrado contém 300 mg de anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) humano, produzido numa linha celular de mieloma de rato (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, com pH 5,9.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Saphnelo é indicado como terapêutica adjuvante para o tratamento de doentes adultos com lúpus eritematoso sistémico (LES) ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica padrão.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento de LES.

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg, administrada por perfusão intravenosa durante um período de 30 minutos, a cada 4 semanas.

Em doentes com uma história de reações relacionadas com a perfusão, pode administrar-se medicação prévia (por ex., anti-histamínico) antes da perfusão de anifrolumab (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Se falhar uma perfusão planeada, o tratamento deve ser administrado assim que possível. Deve ser respeitado um intervalo mínimo de 14 dias entre doses.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Não é necessário ajuste de dose. Existe informação limitada em indivíduos com idade ≥ 65 anos ($n=20$); não existem dados disponíveis em doentes com mais de 75 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose. Não há experiência em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Saphnelo em crianças e adolescentes (com idade < 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para via intravenosa.

Saphnelo não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida (*push*) ou bólus.

Após diluição com uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), Saphnelo é administrado como uma perfusão durante 30 minutos através de uma linha de perfusão intravenosa contendo um filtro esterilizado em linha de 0,2 a 15 microns, com baixa ligação às proteínas ou um filtro adicional.

A taxa de perfusão pode ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver uma reação à perfusão.

Após terminada a perfusão, o conjunto de perfusão deve ser enxaguado com 25 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de forma a assegurar que foi administrada a totalidade da solução para perfusão.

Não administrar concomitantemente quaisquer outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

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

Grupos de doentes excluídos de estudos clínicos

Anifrolumab não foi estudado em associação com outras terapêuticas biológicas, incluindo terapêuticas dirigidas às células B. Portanto, o tratamento com anifrolumab não é recomendado em associação com terapêuticas biológicas.

Anifrolumab não foi estudado em doentes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central ou com nefrite lúpica ativa grave (ver secção 5.1).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, após a administração de anifrolumab (ver secção 4.8).

Nos ensaios clínicos controlados com placebo de 52 semanas, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade grave (incluindo angioedema) em 0,6% dos doentes a receber anifrolumab.

Em doentes com história de reações relacionadas com a perfusão e/ou hipersensibilidade, pode ser administrada medicação prévia (p.ex., um anti-histamínico) antes da perfusão de anifrolumab (secção 4.2).

Se ocorrer uma reação grave relacionada com a perfusão ou de hipersensibilidade (p.ex., anafilaxia), a administração de anifrolumab deve ser interrompida imediatamente e iniciada terapêutica de suporte adequada.

Infeções

Anifrolumab aumenta o risco de infeções respiratórias e herpes zóster (foram observados acontecimentos de herpes zóster disseminado), ver secção 4.8. Os doentes com LES que também tomam imunossuppressores podem apresentar um maior risco de infeções por herpes zóster.

Em ensaios clínicos controlados, ocorreram infeções graves e por vezes fatais (incluindo pneumonia), incluindo em doentes a receber anifrolumab.

Devido ao mecanismo de ação, anifrolumab deve ser utilizado com precaução em doentes com uma infeção crónica, uma história de infeções recorrentes ou fatores de risco conhecidos para infeção. O tratamento com anifrolumab não deve ser iniciado em doentes com qualquer infeção ativa clinicamente significativa até à resolução da infeção ou que seja tratada adequadamente. Os doentes devem ser instruídos a procurar atendimento médico se ocorrerem sinais ou sintomas de infeção clinicamente significativa. Se um doente desenvolver uma infeção, ou não responder à terapêutica padrão, deve ser atentamente monitorizado e deve-se considerar cuidadosamente a interrupção do tratamento com anifrolumab até à resolução da infeção.

Não foram realizados estudos em doentes com história de imunodeficiência primária.

Os ensaios clínicos controlados com placebo excluíram doentes com história de tuberculose (TB) ativa ou TB latente, nos quais não pode ser confirmado um curso adequado de tratamento. Deve ser considerada terapêutica antituberculose (anti-TB) antes do início de anifrolumab em doentes com TB latente não tratada. Anifrolumab não deve ser administrado em doentes com TB ativa.

Imunização

Não existem dados disponíveis sobre a resposta imunitária às vacinas.

Antes do início da terapêutica, deve ser considerada a conclusão de todas as imunizações adequadas de acordo com as normas orientadoras de imunização atuais. Deve-se evitar a utilização concomitante de vacinas vivas ou atenuadas em doentes tratados com anifrolumab.

Neoplasias

Desconhece-se o impacto do tratamento com anifrolumab no desenvolvimento potencial de neoplasias. Não foram realizados estudos em doentes com história de neoplasias; no entanto, os doentes com cancro cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com cancro do colo do útero, que tenham sido

completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados foram elegíveis para recrutamento nos ensaios clínicos de LES.

Nos ensaios clínicos controlados com placebo de 52 semanas, com qualquer dose, foi notificada neoplasia maligna (incluindo cancro da pele não melanoma) para 1,2% doentes a receber anifrolumab, em comparação com 0,6% dos doentes a receber placebo (taxa de incidência ajustada à exposição) [EAIR]: 1,2 e 0,7 acontecimentos por 100 doentes ano (DA), respetivamente). Foram observadas neoplasias, excluindo cancro da pele não melanoma em 0,7% e 0,6% dos doentes a receber anifrolumab e placebo, respetivamente. Em doentes a receber anifrolumab, cancro da mama e carcinoma das células escamosas foram neoplasias observadas em mais do que um doente.

Deve ser considerada a relação benefício-risco individual em doentes com fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento ou recidiva de neoplasia. Recomenda-se precaução ao considerar continuar a terapêutica em doentes que desenvolvam neoplasias.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Não se espera que anifrolumab seja sujeito a metabolização por enzimas hepáticas ou eliminação renal.

A formação de algumas enzimas CYP450 é suprimida pelos níveis aumentados de certas citocinas durante a inflamação crónica. Anifrolumab suprime de forma modesta os níveis de algumas citocinas; desconhece-se o impacto na atividade CYP450. Recomenda-se monitorização da terapêutica, em doentes tratados com outros medicamentos que são substratos CYP com um índice terapêutico estreito, em que a dose é ajustada individualmente (por ex., varfarina).

Resposta imunitária

A administração concomitante de anifrolumab com vacinas não foi estudada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados (menos de 300 resultados de gravidezes) quanto à utilização de Saphnelo em mulheres grávidas.

Estudos em animais são inconclusivos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Saphnelo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco.

Amamentação

Desconhece-se se anifrolumab é excretado no leite materno. Anifrolumab foi detetado no leite de macacos cinomolgos fêmea (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

Deverá ser tomada a decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Saphnelo, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre fertilidade em humanos.

Estudos em animais não demonstraram efeitos adversos de anifrolumab em medidas indiretas de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com anifrolumab foram infecção das vias respiratórias superiores (34%), bronquite (11%), reação relacionada com a perfusão (9,4%) e herpes zóster (6,1%). A reação adversa grave mais frequente foi herpes zóster (0,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas a partir de ensaios clínicos e de dados pós-comercialização controlados são classificadas por Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Em cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por frequência decrescente e em seguida por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas

CSO MedDRA	Termo Preferencial MedDRA	Frequência
Infecções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores*	Muito frequente
	Bronquite*	Muito frequente
	Herpes Zóster	Frequente
	Infeção das vias respiratórias*	Frequente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente
	Reação anafilática	Pouco frequente [§]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Desconhecida
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação associada a perfusão	Frequente

* Termos agrupados: Infeção das vias respiratórias superiores (incluindo Infeção das vias respiratórias superiores, Nasofaringite, Faringite); Bronquite (incluindo Bronquite, Bronquite viral, Traqueobronquite); Infeção das vias respiratórias (incluindo Infeção das vias respiratórias, Infeção viral das vias respiratórias, Infeção bacteriana das vias respiratórias).

[§] Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” abaixo e secção 4.4.

Segurança a longo prazo

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de alimentação de Fase III) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de extensão a longo prazo (LTE) aleatorizado, em dupla

ocultação e controlada por placebo durante mais 3 anos (ver secção 5.1). O perfil global de segurança a longo prazo de anifrolumab foi consistente com os ensaios de 52 semanas.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade e relacionadas com a perfusão

A incidência das reações de hipersensibilidade foi de 2,8% no grupo anifrolumab e de 0,6% no grupo placebo. Todas as reações de hipersensibilidade foram notificadas durante as primeiras 6 perfusões. As reações de hipersensibilidade foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada e não levaram à descontinuação do tratamento com anifrolumab. Foi notificada uma reação adversa grave de hipersensibilidade durante a primeira perfusão do doente; o doente continuou a receber anifrolumab com medicação prévia administrada nas perfusões subsequentes.

No programa de desenvolvimento de LES, foi notificada reação anafilática em 0,1% (1/837) dos doentes; o acontecimento ocorreu após a administração de 150 mg de anifrolumab, o doente foi tratado e recuperou (ver secção 4.4).

A incidência de reações relacionadas com a perfusão foi de 9,4% no grupo anifrolumab e de 7,1% no grupo placebo. As reações relacionadas com a perfusão foram de intensidade ligeira ou moderada (os sintomas mais frequentes foram cefaleia, náuseas, vômitos, fadiga e tonturas); nenhum deles foi grave e nenhum levou a descontinuação de anifrolumab. As reações relacionadas com a perfusão foram mais frequentes no início do tratamento, na primeira e segunda perfusões, com menos notificações nas perfusões subsequentes.

Infeções respiratórias

As taxas de notificação com anifrolumab em comparação com placebo foram: infeção das vias respiratórias superiores (34,4% vs 23,2%), bronquite (10,7% vs 5,2%) e infeção das vias respiratórias (3,3% vs 1,5%). As infeções foram predominantemente não graves, com intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se sem descontinuação da terapêutica com anifrolumab (ver secção 4.4).

Herpes zóster

Nos ensaios clínicos de 52 semanas, a incidência de infeções por herpes zóster foi de 6,1% no grupo anifrolumab e de 1,3% no grupo placebo (ver secção 4.4), o tempo médio até ao início da infeção foi de 139 dias (intervalo de 2-351 dias). Posteriormente, no LTE as taxas de incidência diminuíram ao longo do tempo.

As infeções por herpes zóster foram predominantemente de apresentação cutânea localizada, com intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se sem a descontinuação da terapêutica com anifrolumab. Foram notificados casos com envolvimento multidermatomal e casos de doença disseminada (incluindo envolvimento do sistema nervoso central) (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

Nos ensaios de Fase III, foram detetados anticorpos antifármaco decorrentes do tratamento em 6 de 352 (1,7%) doentes tratados com anifrolumab no regime de dosagem recomendado durante o período do estudo de 60 semanas.

No LTE de Fase III (2 até 4 anos de tratamento), foram detetados anticorpos antifármaco emergentes do tratamento em 5 doentes adicionais tratados com anifrolumab.

Devido a limitações metodológicas, a relevância clínica destes resultados não é conhecida.

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 ensaios clínicos, foram administradas por via intravenosa doses até 1000 mg em doentes com LES sem evidência de toxicidades limitadoras da dose.

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com anifrolumab. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado com cuidados de suporte e monitorização adequada, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG11

Mecanismo de ação

Anifrolumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa humano, que se liga à subunidade 1 do recetor de interferão tipo I (IFNAR1) com elevada especificidade e afinidade. Esta ligação inibe a sinalização do IFN tipo I bloqueando deste modo a atividade biológica dos IFNs tipo I. Anifrolumab induz igualmente a internalização do IFNAR1, reduzindo deste modo os níveis de IFNAR1 na superfície celular disponíveis para agrupamento dos recetores. O bloqueio da sinalização do IFN tipo I mediada por recetor inibe a expressão do gene que responde ao IFN, bem como os processos inflamatórios e imunológicos posteriores. A inibição do IFN, tipo I bloqueia a diferenciação das células plasmáticas e normaliza os subgrupos de células T, restaurando o equilíbrio entre a imunidade adaptativa e inata que se encontra desregulado no LES.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes adultos com LES, a administração de anifrolumab em doses ≥ 300 mg, por perfusão intravenosa a cada 4 semanas, demonstrou neutralização consistente ($\geq 80\%$) de uma assinatura farmacodinâmica (PD) do gene 21 de interferão tipo I no sangue. Esta supressão ocorreu 4 semanas logo após o tratamento e manteve-se ou apresentou supressão adicional durante o período de tratamento de 52 semanas. Após descontinuação de anifrolumab no final do período de tratamento de 52 semanas nos ensaios clínicos de LES, a assinatura PD de IFN tipo I em amostras de sangue voltou aos níveis iniciais entre 8 a 12 semanas.

Anifrolumab 150 mg IV, mostrou uma supressão $< 20\%$ da assinatura genética em pontos temporais iniciais, que alcançou um máximo de $< 60\%$ ao final do período de tratamento.

Em doentes com LES com anticorpos anti-dsDNA positivos no início do estudo, o tratamento com anifrolumab 300 mg levou a reduções numéricas nos anticorpos anti-dsDNA ao longo do tempo até à Semana 52.

Em doentes com níveis baixos de complemento (C3 e C4), foram observados aumentos dos níveis de complemento em doentes a receber anifrolumab até à Semana 52.

Eficácia clínica

A segurança e eficácia de anifrolumab foram avaliadas em dois estudos de Fase III, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo (Ensaio 1 [TULIP 1] e Ensaio 2 [TULIP 2]), num período de tratamento de 52 semanas. Os doentes foram diagnosticados com LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (revisão de 1997).

Todos os doentes tinham ≥ 18 anos de idade e doença moderada a grave, com uma pontuação ≥ 6 pontos no Índice de Atividade da Doença LES 2000 (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K)), envolvimento do nível de órgão com base na avaliação do Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas (*British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)) e uma pontuação ≥ 1 na Avaliação Global do Médico [PGA], apesar de receber terapêutica padrão para LES consistente em um ou qualquer associação de corticosteroides orais (OCS), antimaláricos e/ou imunossupressores no início do estudo. Com exceção de OCS (prednisona ou equivalente) onde a redução da dose era um componente do protocolo, os doentes continuaram a receber a sua terapêutica para LES em doses estáveis durante os ensaios clínicos. Foram excluídos os doentes com nefrite lúpica ativa grave e os doentes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Não era permitido a utilização de outros agentes biológicos e ciclofosfamida durante os ensaios clínicos. Os doentes a receber outras terapêuticas biológicas tiveram que completar um período sem tratamento de pelo menos 5 semividas antes da inclusão. Ambos os estudos foram realizados na América do Norte, Europa, América do Sul e Ásia. Os doentes receberam anifrolumab ou placebo, administrado por perfusão intravenosa, a cada 4 semanas.

O Ensaio 1 (N=457) e Ensaio 2 (N=362) foram semelhantes no desenho.

No Ensaio 1, o objetivo primário foi a resposta ao Índice de Respondedores do LES (SRI-4), definido como o cumprimento de cada um dos seguintes critérios na Semana 52 em comparação com o início do estudo:

- Redução desde o início do estudo de ≥ 4 pontos no SLEDAI-2K;
- Sem novo sistema de órgãos afetado conforme definido por 1 ou mais elementos BILAG A ou 2 ou mais elementos BILAG B em comparação com o início do estudo;
- Sem agravamento desde o início do estudo na atividade da doença lúpus, definida por um aumento $\geq 0,30$ pontos na escala visual analógica (VAS) da PGA de 3 pontos;
- Sem utilização de medicação restrita além do limiar definido no protocolo;
- Sem descontinuação do tratamento.

No Ensaio 2, o objetivo primário foi a resposta da Avaliação Composta de Lúpus baseada no Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas (BICLA) na Semana 52, definida como uma melhoria em todos os domínios de órgãos com atividade moderada ou grave no início do estudo:

- Redução de todo o BILAG A no início do estudo para B/C/D e de BILAG B no início do estudo para C/D, e sem agravamento de BILAG noutros sistemas de órgãos, conforme definido por BILAG A ≥ 1 novo ou BILAG B ≥ 2 novo;
- Sem agravamento desde o início do estudo no SLEDAI 2K, onde o agravamento é definido como um aumento do início do estudo de >0 pontos;
- Sem agravamento desde o início do estudo da atividade da doença lúpus, onde o agravamento é definido por um aumento $\geq 0,30$ pontos na VAS da PGA de 3 pontos;
- Sem utilização de medicação restrita além do limiar definido no protocolo;
- Sem descontinuação do tratamento.

Os objetivos secundários de eficácia incluídos em ambos os estudos incluíram a manutenção da redução de OCS e a taxa anual de exacerbação. Ambos os estudos avaliaram a eficácia de anifrolumab 300 mg *versus* placebo.

Os dados demográficos dos doentes foram geralmente semelhantes em ambos os ensaios; a idade mediana foi de 41,3 e 42,1 anos (intervalo 18-69), 4,4% e 1,7% tinham ≥ 65 anos idade, 92% e 93% eram do género feminino, 71% e 60% eram Caucásianos, 14% e 12% eram de raça negra/Afro-americanos e 5% e 17% eram Asiáticos, nos Ensaios 1 e 2, respetivamente. Em ambos os ensaios, 72% dos doentes tinham elevada atividade da doença (pontuação SLEDAI-2K ≥ 10). Nos Ensaios 1 e 2 respetivamente, 47% e 49% tinham doença grave (BILAG A) em pelo menos 1 sistema de órgãos e 46% e 47% dos doentes tinham doença moderada (BILAG B) em pelo menos 2 sistemas de órgãos. Os sistemas de órgãos afetados mais frequentemente (BILAG A ou B no início do estudo) foram os sistemas mucocutâneo (Ensaio 1: 87%, Ensaio 2: 85%) e musculoesquelético (Ensaio 1: 89%, Ensaio 2: 88%).

Nos Ensaios 1 e 2, 90% dos doentes (ambos ensaios) eram seropositivos para anticorpos antinucleares (ANA), e 45% e 44% para anticorpos anti-ADN de cadeia dupla (anti-dsADN); 34% e 40% dos doentes tinham C3 reduzido e 21% e 26% C4 reduzido.

A terapêutica padrão concomitante no início do estudo incluía corticosteroides orais (Ensaio 1: 83%, Ensaio 2: 81%), antimaláricos (Ensaio 1: 73%, Ensaio 2: 70%) e imunossupressores (Ensaio 1: 47%, Ensaio 2: 48%; incluindo azatioprina, metotrexato, micofenolato e mizoribina). Para os doentes a tomar OCS (prednisona ou equivalente) no início do estudo, a dose média diária foi de 12,3 mg no Ensaio 1 e 10,7 mg no Ensaio 2. Durante as Semanas 8-40, os doentes com OCS no início do estudo ≥ 10 mg/dia tiveram que reduzir a dose de OCS para $\leq 7,5$ mg/dia, exceto com agravamento da atividade da doença.

Para a resposta de BICLA e SRI(4), os doentes que descontinuaram o tratamento antes da Semana 52 foram considerados não respondedores. No Ensaio 1 e 2, respetivamente, 35 (19%) e 27 (15%) pacientes que receberam anifrolumab e 38 (21%) e 52 (29%) doentes que receberam placebo descontinuaram o tratamento antes da Semana 52. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Resultados de eficácia em adultos com LES no Ensaio 1 e no Ensaio 2

	Ensaio 1		Ensaio 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Resposta BICLA na Semana 52*				
Taxa de respondedores, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Diferença % (IC 95%)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
Componentes da resposta BICLA:				
Melhoria BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Sem agravamento de SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Sem agravamento de PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Sem descontinuação do tratamento, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Sem utilização de medicação restrita além do limiar definido no protocolo, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Resposta SRI-4 na Semana 52*				
Taxa de resposta, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Diferença (IC 95%)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Redução sustentada de OCS ‡				
Taxa de resposta, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Diferença % (IC 95%)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Taxa de exacerbação				
Estimativa da taxa de exacerbação anualizada, (IC 95%)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Estimativa da razão da taxa (IC 95%)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment* (Avaliação Composta de Lúpus baseada no grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas); BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group* (Grupo de Avaliação de Lúpus das Ilhas Britânicas), PGA: Avaliação global do médico; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (Índice de Atividade da Doença Lúpus Eritematoso Sistémico 2000; SRI-4: Índice de Resposta LES.

Todos os doentes receberam terapêutica padrão.

* BICLA e SRI(4) baseiam-se na estimativa composta, em que a interrupção do tratamento ou a utilização restrita de medicamentos fazem parte dos critérios de resposta.

† Os doentes que descontinuaram o tratamento ou utilizaram medicação restrita além do limiar estabelecido no protocolo são considerados como não respondedores.

‡ Subgrupo de doentes com OCS ≥ 10 mg/dia no início do estudo. Os respondedores foram definidos como doentes com redução da dose de OCS para $\leq 7,5$ mg/dia na Semana 40, mantendo-se até à Semana 52.

Extensão a longo prazo

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de alimentação) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de LTE de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado

com placebo. Os doentes que receberam anifrolumab, quer 150 mg ou 300 mg, nos Ensaios 1 e 2 receberam 300 mg de anifrolumab no LTE. Os doentes que receberam placebo nos Ensaios 1 e 2 foram aleatorizados novamente 1:1 para receber 300 mg de anifrolumab ou placebo, resultando numa proporção aproximada de 300 mg de anifrolumab: placebo de 4:1 no LTE.

A eficácia a longo prazo foi avaliada em doentes que receberam 300 mg de anifrolumab ou placebo num ensaio de alimentação e continuaram a receber o mesmo tratamento no LTE (anifrolumab n=257; placebo n=112). Destes, 69% dos doentes que receberam anifrolumab (177/257) e 46% dos doentes que receberam placebo (52/112) completaram um total de 4 anos de tratamento. Na Semana 208, a pontuação média do SLEDAI-2K (SE) foi de 3,4 (0,25) e 4,0 (0,46) em doentes que receberam anifrolumab (n=140) e placebo (n=44), respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com anifrolumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de lúpus eritematoso sistémico (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de anifrolumab foi estudada em doentes adultos com LES após doses intravenosas variando de 100 a 1000 mg, a cada 4 semanas, e em voluntários saudáveis após uma dose única.

Anifrolumab apresenta PK não linear no intervalo de doses de 100 mg a 1000 mg. A exposição PK diminuiu mais rapidamente com doses inferiores a 300 mg a cada 4 semanas (a dose recomendada).

Absorção

Anifrolumab é administrado por perfusão intravenosa.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, os volumes de distribuição central e periférica estimados para anifrolumab foram de 2,93 l (com variabilidade interindividual de CV de 26,9%) e 3,3 l, respetivamente para um doente com 69,1 kg.

Biotransformação

Anifrolumab é uma proteína, pelo que não foram realizados estudos de metabolismo específicos.

Anifrolumab é eliminado pela via de eliminação mediada por IFNAR alvo e o sistema retículoendotelial onde se espera que anifrolumab seja degradado, em pequenos péptidos e aminoácidos individuais, por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas pelo organismo.

Eliminação

Devido à saturação da depuração mediada por IFNAR1 em doses mais elevadas, os aumentos de exposição são superiores à proporcionalidade da dose.

A partir da modelação PK populacional, a depuração (CL) sistémica típica estimada foi de 0,193 l/dia com uma variabilidade interindividual CV de 33,0%. A CL mediana diminuiu lentamente ao longo do tempo, com uma redução de 8,4% após 1 ano de tratamento. Após observações a longo prazo, constatou-se que a depuração de anifrolumab é estável nos 2 até 4 anos de tratamento.

Com base na análise PK populacional, as concentrações séricas estavam abaixo da detecção na maioria (95%) dos doentes, aproximadamente 16 semanas após a última dose de anifrolumab, quando anifrolumab foi administrado durante um ano.

Populações Especiais

Não houve diferença clinicamente significativa na depuração sistémica com base na idade, raça, etnia, região, género, estado IFN ou peso corporal que obrigue o ajuste de dose.

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Com base na análise PK populacional, a idade (intervalo de 18 e 69 anos) não teve impacto na depuração de anifrolumab; o conjunto de dados PK da população incluiu 20 (3%) doentes com idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos para investigar o efeito do compromisso renal em anifrolumab. Com base nas análises PK populacionais, a depuração de anifrolumab foi comparável em doentes com LES com diminuição ligeira (60-89 ml/min/1,73 m²) e moderada nos valores de TFG_e (30-59 ml/min/1,73 m²) e os doentes com função renal normal (≥ 90 ml/min/1,73 m²). Os doentes com LES com uma diminuição grave na TFG_e ou doença renal terminal (< 30 ml/min/1,73 m²) foram excluídos dos ensaios clínicos; anifrolumab não é eliminado por via renal.

Os doentes com UPCR > 2 mg/mg foram excluídos dos ensaios clínicos. Com base nas análises PK da populacional, o aumento da razão creatinina/proteína na urina (UPCR) não afetou significativamente a eliminação de anifrolumab.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos para investigar o efeito do compromisso hepático em anifrolumab.

Como um anticorpo monoclonal IgG1, anifrolumab é eliminado principalmente por catabolismo e não se prevê que seja metabolizado por enzimas hepáticas, pois é improvável que tais alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de anifrolumab. Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, os biomarcadores de função hepática no início do estudo (ALT e AST $\leq 2,0 \times$ ULN e bilirrubina total) não tiveram efeito clinicamente relevante na depuração de anifrolumab.

Interações

Com base nas análises PK populacionais, a utilização concomitante de corticosteroides orais, antimaláricos, imunossuppressores (incluindo azatioprina, metotrexato, micofenolato e mizoribina), AINEs, inibidores da ECA, inibidores da HMG-CoA redutase não influenciou significativamente a PK de anifrolumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança ou de toxicidade de dose repetida em macacos cinomolgos.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Anifrolumab é um anticorpo monoclonal, como tal não foram realizados estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade.

Em modelos de roedor com bloqueio de IFNAR1, foi observado aumento do potencial carcinogénico. Desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, realizado em macacos cinomolgos, houve um aumento na incidência de perda embriofetal; a incidência desses resultados estava dentro dos valores de controlo históricos e não foram estatisticamente significativos. Não é conhecida a relevância desses resultados para os humanos. Não foram observados efeitos de desenvolvimento materno, embriofetal ou pós-natal para exposições até aproximadamente 28 vezes a dose máxima recomendada no homem [MRHD] com base na AUC. Não se pode excluir um efeito potencial de anifrolumab na conceção e implantação com base nos dados disponíveis.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados diretamente em estudos em animais. No estudo de dose repetida de 9 meses, não houve efeitos adversos relacionados com anifrolumab nas medidas indiretas de fertilidade masculina ou feminina, com base na análise de sémen, estadiamento de espermatogénese, ciclo menstrual, peso dos órgãos e resultados histopatológicos nos órgãos reprodutores, em macacos cinomolgos em aproximadamente 58 vezes a MRHD com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Cloridrato de histidina mono-hidratado

Cloridrato de lisina

Trealose di-hidratada

Polissorbato 80

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 para injetáveis fechado

3 anos.

Solução diluída para perfusão

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 24 horas a 2°C – 8°C e durante 4 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após diluição. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, e geralmente não devem ultrapassar as 24 horas a 2°C – 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis fechado

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Conservar na embalagem original para proteger da luz.
Não congelar ou agitar.

Solução diluída para perfusão

Para consultar as condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,0 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I com uma rolha elastomérica e um selo destacável em alumínio cinzento.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Saphnelo é fornecido num frasco para injetáveis unidose. A solução para perfusão deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica, como se segue:

Preparação da solução

1. Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis relativamente a partículas de descoloração. Saphnelo é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
2. Diluir 2,0 ml da solução para perfusão de Saphnelo num saco de perfusão de 50 ml ou 100 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
3. Misturar a solução por inversão suave. Não agitar.
4. Qualquer concentrado que permaneça no frasco para injetáveis deve ser rejeitado.
5. Recomenda-se que a solução para perfusão seja administrada imediatamente após a preparação. Se a solução para perfusão foi guardada no frigorífico (ver secção 6.3), aguardar até que atinja a temperatura ambiente (15°C – 25°C) antes da administração.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro 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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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, secção 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 subseqüentes 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 do 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 subseqüentes 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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão
anifrolumab

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

Cada frasco para injetáveis de 2 ml de concentrado contém 300 mg de anifrolumab (150 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, cloridrato de lisina, trealose di-hidratada, polissorbato 80, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização única.

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**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar ou agitar.
Conservar na embalagem original 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/001 1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Saphnelo 300 mg concentrado estéril
anifrolumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

AstraZeneca

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão anifrolumab

▼ 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 Saphnelo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Saphnelo
3. Como utilizar Saphnelo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Saphnelo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Saphnelo e para que é utilizado

O que é Saphnelo

Saphnelo contém a substância ativa anifrolumab, um “anticorpo monoclonal” (um tipo de proteína especializada que se liga a um alvo específico no corpo).

Para que é utilizado Saphnelo

Saphnelo é utilizado para tratar o **lúpus moderado a grave** (lúpus eritematoso sistémico, LES) em adultos cuja doença não esteja adequadamente controlada com as terapêuticas padrão (“corticosteroides orais”, “imunossuppressores” e/ou “antimaláricos”).

Saphnelo ser-lhe-á administrado bem como o seu tratamento habitual para o lúpus.

O lúpus é uma doença na qual o sistema que combate as infeções (sistema imunitário) ataca as suas próprias células e tecidos. Isto provoca inflamação e danos nos órgãos. Pode afetar qualquer órgão do corpo, incluindo a pele, as articulações, os rins, o cérebro e outros órgãos. Pode causar dor, erupção na pele, inchaço nas articulações, febre e fazer com que sintas cansaço extremo ou fraqueza.

Como funciona Saphnelo

As pessoas com lúpus têm níveis elevados de proteínas chamados “interferões tipo I” que estimulam a atividade do sistema imunitário. Anifrolumab liga-se a um alvo (receptor) no qual essas proteínas atuam, impedindo-as de funcionar. Ao bloquear as suas ações desta maneira pode reduzir a inflamação no seu corpo que causa os sinais de lúpus.

Benefícios de utilizar Saphnelo

Saphnelo pode ajudar a reduzir a atividade da sua doença lúpus e a reduzir o número de crises de lúpus que tem. Se está a tomar medicamentos chamados “corticosteroides orais”, utilizar Saphnelo pode ainda permitir ao seu médico reduzir a dose diária de corticosteroides orais necessária para controlar o seu lúpus.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Saphnelo

Não lhe deve ser administrado Saphnelo

- se tem alergia ao anifrolumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Saphnelo:

- se pensa que teve uma **reação alérgica** a este medicamento em qualquer altura (ver abaixo em “Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções”).
- se tiver uma infeção ou tiver sintomas de uma **infeção** (ver abaixo em “Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções”).
- se tiver uma infeção a longo prazo ou se tiver uma infeção recorrente.
- se o seu lúpus lhe afeta os seus rins ou sistema nervoso.
- se tem, ou teve, cancro.
- se recebeu recentemente uma imunização (vacina) ou planeia receber uma. Não lhe devem ser administrados certos tipos de vacinas (vacinas “vivas” ou “vivas atenuadas”) durante o tratamento com este medicamento.
- se está a receber outro medicamento biológico (tal como belimumab para o seu lúpus).

Se não tem a certeza se alguns dos sinais acima se aplica a si, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Saphnelo.

Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções

Saphnelo pode causar **reações alérgicas graves (anafilaxia)**, ver secção 4. **Procure assistência médica imediatamente** se pensa que pode estar a ter uma reação alérgica grave. Os sinais podem incluir:

- inchaço da sua face, língua ou boca
- dificuldade em respirar
- sensação de desmaio, tonturas ou vertigens (devido a uma queda na pressão arterial).

Pode ocorrer um maior risco de contrair uma **infeção** durante o tratamento com Saphnelo. **Informe o seu médico ou enfermeiro logo que possível** se notar sinais de uma possível infeção, incluindo:

- febre ou sintomas tipo gripe
- dor muscular
- tosse ou sensação de falta de ar (podem ser sinais de uma infeção nas vias respiratórias, ver secção 4)
- ardor ao urinar ou urinar com mais frequência do que o normal
- diarreia ou dor de estômago
- erupção vermelha na pele que pode causar dor e ardor (pode ser um sinal de herpes zóster, ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Saphnelo

- Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado ou se vier a tomar outros medicamentos.
- Informe o seu médico se foi recentemente ou irá ser vacinado. Certos tipos de vacinas não devem ser administrados durante a utilização deste medicamento. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes e durante o tratamento com Saphnelo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes tomar este medicamento.

Gravidez

Desconhece-se se Saphnelo pode prejudicar o seu feto.

- **Antes de iniciar o tratamento com Saphnelo, informe o seu médico se está grávida** ou se pensa estar grávida. O seu médico irá decidir se lhe pode ser administrado este medicamento.
- **Fale com o seu médico se planeia engravidar** durante o tratamento com este medicamento.
- **Se engravidar** enquanto estiver a ser tratada com Saphnelo, informe o seu médico. Este irá falar consigo sobre a possibilidade de interromper o tratamento com este medicamento.

Amamentação

- **Antes de iniciar o tratamento com Saphnelo, informe o seu médico se está a amamentar.** Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno. O seu médico irá falar consigo sobre a possibilidade de parar o tratamento com este medicamento enquanto estiver a amamentar, ou se deve parar de amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como utilizar Saphnelo

Saphnelo ser-lhe-á administrado por um enfermeiro ou um médico.

- A dose recomendada é de 300 mg.
- É administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) durante 30 minutos.
- É administrado a cada 4 semanas.

Se faltar a uma consulta para receber Saphnelo fale com o seu médico logo que possível para marcar uma nova consulta.

Parar o tratamento com Saphnelo

O seu médico irá decidir se necessita interromper o tratamento com este medicamento.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Reações alérgicas graves:

Reações alérgicas graves (anafilaxia) são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Procure assistência médica imediatamente, ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo, se apresentar algum dos seguintes sinais de uma reação alérgica grave:

- inchaço da sua face, língua ou boca
- dificuldade em respirar
- sensação de desmaio, tonturas ou vertigens (devido a uma queda na pressão arterial).

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- infeções no nariz ou garganta
- infeção torácica (*bronquite*)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecção nos seios nasais ou nos pulmões
- zona (*herpes zóster*) - uma erupção vermelha na pele que pode causar dor e ardor
- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)
- reações à perfusão - podem acontecer na altura da perfusão ou logo após; os sintomas podem incluir dor de cabeça, sentir-se maldisposto (*náuseas*), enjoo (*vómitos*), sentir-se muito cansado ou fraco (*fadiga*) e sentir-se tonto

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dor nas articulações (*artralgia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico 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 Saphnelo

O médico, enfermeiro ou farmacêutico é responsável pela conservação deste medicamento. Os detalhes de conservação são os seguintes:

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Não congelar ou agitar.
- Conservar na embalagem original para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Saphnelo

- A **substância ativa** é anifrolumab. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de anifrolumab.
- Os **outros componentes** são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, cloridrato de lisina, trealose di-hidratada, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Saphnelo e conteúdo da embalagem

Saphnelo é fornecido como uma solução de concentrado límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Cada embalagem de Saphnelo contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

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>.

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

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

Saphnelo é fornecido como frasco para injetáveis unidose. A solução para perfusão deve ser preparada e administrada por um profissional de saúde, usando condições assépticas, como se segue:

Preparação da solução

1. Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis relativamente a partículas de descoloração. Saphnelo é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Rejeitar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se observar partículas visíveis. Não agitar o frasco para injetáveis.
2. Diluir 2,0 ml da solução para perfusão Saphnelo num saco de perfusão de 50 ml ou 100 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
3. Misturar a solução por inversão suave. Não agitar.
4. Qualquer concentrado que permaneça no frasco para injetáveis deve ser rejeitado.
5. Do ponto de vista microbiológico, após a diluição o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a estabilidade química e física para utilização foi demonstrada durante 24 horas a 2°C – 8°C durante 4 horas à temperatura ambiente. Rejeitar a solução reconstituída se não for utilizada durante esse período de tempo.

Se não for utilizada imediatamente, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Administração

1. Recomenda-se que a solução para perfusão seja administrada imediatamente após a preparação. Se a solução para perfusão foi guardada no frigorífico, aguardar até que atinja a temperatura ambiente (15°C a 25°C) antes da administração.
2. Administrar a solução para perfusão durante 30 minutos através de uma linha de perfusão intravenosa contendo um filtro na linha estéril, de baixa ligação a proteínas de 0,2 a 15 micron ou um filtro adicional.

3. Após terminada a perfusão, o conjunto de perfusão deve ser enxaguado com 25 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de forma a assegurar que foi administrada a totalidade da solução para perfusão.
4. Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

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

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para anifrolumab, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

De acordo com os dados pós-comercialização disponíveis sobre a artralgia, incluindo 11 casos com uma relação temporal estreita e outros 16 casos com um tempo de início dentro de 14 dias, a causalidade com o anifrolumab é considerada pelo menos possível. Além disso, foram notificados dois casos com reintrodução positiva, incluindo o caso de desencadeamento Francês para o qual a relação causal é considerada provável. Globalmente, estes casos fornecem provas suficientes para apoiar uma relação causal entre o anifrolumab e a artralgia. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm anifrolumab deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a anifrolumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) anifrolumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.