ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saphnelo 300 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 150 mg di anifrolumab.

Un flaconcino di 2,0 mL di concentrato contiene 300 mg di anifrolumab (150 mg/mL).

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale umano di immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ), prodotto in cellule di mieloma murino (NS0) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo, con pH 5,9.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Saphnelo è indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento di pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo, autoanticorpi-positivo, in forma da moderata a severa, nonostante la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nel trattamento del LES.

Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg, somministrata tramite infusione endovenosa in un periodo di 30 minuti, ogni 4 settimane.

Nei pazienti con anamnesi di reazioni correlate a infusione, la premedicazione (ad es. un antistaminico) può essere somministrata prima dell'infusione di anifrolumab (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata
Se viene saltata un'infusione programmata, il trattamento deve essere somministrato non appena possibile. Un intervallo minimo di 14 giorni deve essere mantenuto tra le dosi.

Popolazioni speciali

Anziani (*età ≥65 anni*)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vi sono informazioni limitate nei soggetti di età ≥65 anni (n=20); non sono disponibili dati in pazienti di età superiore a 75 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non vi è esperienza in pazienti con severa compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Saphnelo nei bambini e negli adolescenti (età <18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Saphnelo non deve essere somministrato come iniezione rapida o bolo endovenosi.

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), Saphnelo viene somministrato come infusione in un periodo di 30 minuti attraverso una linea di infusione endovenosa contenente un filtro sterile in linea da 0,2 a 15 micron a basso assorbimento proteico o un filtro aggiuntivo.

La velocità d'infusione può essere rallentata o interrotta se il paziente sviluppa una reazione a infusione.

Al termine dell'infusione, il deflussore deve essere lavato con 25 mL di soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), per assicurare che tutta la soluzione per infusione sia stata somministrata.

Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Gruppi di pazienti esclusi dagli studi clinici

Anifrolumab non è stato studiato in combinazione con altre terapie biologiche, comprese le terapie mirate alle cellule B. Pertanto, il trattamento con anifrolumab non è raccomandato in combinazione con terapie biologiche.

Anifrolumab non è stato studiato in pazienti con lupus attivo severo del sistema nervoso centrale o nefrite lupica attiva severa (vedere paragrafo 5.1).

Ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità, tra cui l'anafilassi, sono state riportate in seguito alla somministrazione di anifrolumab (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici di 52 settimane controllati con placebo, gravi reazioni di ipersensibilità (incluso l'angioedema) sono state segnalate per lo 0,6% dei pazienti trattati con anifrolumab.

Nei pazienti con anamnesi di reazioni correlate a infusione, la premedicazione (ad es. un antistaminico) può essere somministrata prima dell'infusione di anifrolumab (vedere paragrafo 4.2).

Se si verifica una reazione grave correlata a infusione o di ipersensibilità (ad es. anafilassi), la somministrazione di anifrolumab deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Infezioni

Anifrolumab aumenta il rischio di infezioni respiratorie e di herpes zoster (sono stati osservati eventi di herpes zoster disseminato) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con LES che assumono anche immunosoppressori possono essere a rischio più elevato di infezioni da herpes zoster.

In studi clinici controllati, si sono verificate infezioni gravi e talvolta fatali (infezione polmonare compresa), anche in pazienti che ricevevano anifrolumab.

A causa del suo meccanismo d'azione, anifrolumab deve essere usato con cautela nei pazienti con un'infezione cronica, anamnesi di infezioni ricorrenti o noti fattori di rischio di infezione. Il trattamento con anifrolumab non deve essere iniziato nei pazienti con qualsiasi tipo di infezione attiva clinicamente significativa fino alla risoluzione dell'infezione o al suo adeguato trattamento. I pazienti devono essere informati sulla necessità di chiedere consulenza medica in caso di segni o sintomi di infezione clinicamente significativa. Se un paziente sviluppa un'infezione, o non risponde alla terapia standard, deve essere attentamente monitorato, e va seriamente considerata la possibilità di interrompere la terapia con anifrolumab fino alla risoluzione dell'infezione.

Non sono stati condotti studi in pazienti con anamnesi di immunodeficienza primaria.

Dagli studi clinici controllati con placebo sono stati esclusi i pazienti con un'anamnesi di TB attiva o latente nei quali non poteva essere confermato un adeguato ciclo di trattamento. La terapia antitubercolare (anti-TB) deve essere considerata prima di iniziare anifrolumab in pazienti con TB latente non trattata. Anifrolumab non deve essere somministrato a pazienti con TB attiva.

Vaccinazioni

Non ci sono dati disponibili sulla risposta immunitaria ai vaccini.

Prima di iniziare la terapia deve essere considerato il completamento di tutte le opportune vaccinazioni secondo le attuali linee guida di vaccinazione. L'uso contemporaneo di vaccini vivi o attenuati deve essere evitato nei pazienti trattati con anifrolumab.

Neoplasie maligne

L'impatto del trattamento con anifrolumab sul potenziale sviluppo di neoplasie maligne non è noto. Non sono stati condotti studi in pazienti con anamnesi di neoplasie maligne; tuttavia, i pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose o carcinomi cutanei a cellule basali e tumore della cervice uterina che erano stati completamente escissi o adeguatamente trattati sono stati considerati idonei per l'arruolamento negli studi clinici sul LES.

Negli studi clinici di 52 settimane controllati con placebo, a qualsiasi dose, la neoplasia maligna (tra cui carcinomi cutanei non melanomatosi) è stata segnalata per l'1,2% dei pazienti che ricevevano anifrolumab, rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo (tasso di incidenza corretto per l'esposizione [EAIR]: rispettivamente 1,2 e 0,7 eventi per 100 anni-paziente (AP)). Neoplasie con esclusione dei carcinomi cutanei non melanomatosi sono state osservate nello 0,7% e nello 0,6% dei pazienti trattati rispettivamente con anifrolumab e placebo. Nei pazienti che ricevevano anifrolumab, il carcinoma mammario e il carcinoma a cellule squamose sono state le neoplasie osservate in più di un paziente.

Nei pazienti con fattori di rischio noti per lo sviluppo o la ricomparsa di neoplasia maligna, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio individuale. Occorre prestare attenzione nel considerare la continuazione della terapia per i pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Non si ritiene che anifrolumab sia metabolizzato attraverso gli enzimi epatici né che venga eliminato per via renale.

La formazione di alcuni enzimi del CYP450 è soppressa dai livelli aumentati di determinate citochine durante un'infiammazione cronica. Anifrolumab sopprime moderatamente i livelli di alcune citochine; l'impatto sull'attività del CYP450 non è noto. Si raccomanda il monitoraggio terapeutico nei pazienti trattati con altri medicinali substrati del CYP con un indice terapeutico ristretto, in cui la dose è aggiustata individualmente (ad es. warfarin).

Risposta immunitaria

La somministrazione di anifrolumab in concomitanza ai vaccini non è stata studiata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Saphnelo in donne in gravidanza sono limitati (dati su un numero minore di 300 donne in gravidanza).

Non sono disponibili studi sugli animali che dimostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Saphnelo non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi, a meno che il possibile beneficio giustifichi il potenziale rischio.

Allattamento

Non è noto se anifrolumab sia escreto nel latte materno. Anifrolumab è stato rilevato nel latte di scimmie cynomolgus di sesso femminile (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per il bambino allattato non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Saphnelo, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti sulla fertilità umana.

Gli studi su animali indicano assenza di effetti indesiderati di anifrolumab sulle misure indirette della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Saphnelo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate nel corso del trattamento con anifrolumab sono state infezione delle vie respiratorie superiori (34%), bronchite (11%), reazione correlata a infusione (9,4%) e herpes zoster (6,1%). La reazione avversa grave più comune è stata l'herpes zoster (0,4%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate dagli studi clinici controllati e dai dati post-marketing sono riportate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA (vedere Tabella 1). Entro ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti per frequenza decrescente, e quindi per gravità decrescente. Le frequenze di manifestazione delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1 000 a <1/100); raro (da ≥1/10 000 a <1/1 000); molto raro (<1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse

SOC secondo MedDRA	Termine preferito MedDRA	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori*	Molto comune
	Bronchite*	Molto comune
	Herpes zoster	Comune
	Infezione delle vie respiratorie*	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	Reazione anafilattica	Non comune§

Tabella 1 Reazioni avverse

SOC secondo MedDRA	Termine preferito MedDRA	Frequenza
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non nota
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione	Comune

* Termini raggruppati: infezione delle vie respiratorie superiori (include infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, faringite); bronchite (include bronchite, bronchite virale, tracheobronchite); infezione del tratto respiratorio (include infezione del tratto respiratorio, infezione virali del tratto respiratorio, infezione batterica del tratto respiratorio).
§ Vedere paragrafo 4.4 "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" riportato di seguito.

Sicurezza a lungo termine

Pazienti che avevano completato gli studi 1 e 2 (studi registrativi di Fase III) fino alla settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione a lungo termine (LTE) randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo per altri 3 anni (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza complessivo a lungo termine di anifrolumab era coerente con quello degli studi di 52 settimane.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità e reazioni correlate a infusione
L'incidenza delle reazioni di ipersensibilità è stata del 2,8% nel gruppo trattato con anifrolumab e dello 0,6% nel gruppo trattato con placebo. Tutte le reazioni di ipersensibilità sono state segnalate entro le prime 6 infusioni. Le reazioni di ipersensibilità sono state prevalentemente di intensità da lieve a moderata e non hanno portato a un'interruzione della terapia con anifrolumab. Una reazione avversa grave di ipersensibilità è stata segnalata durante la prima infusione del paziente; il paziente ha continuato a ricevere anifrolumab con somministrazione di premedicazione per le successive infusioni.

Nel programma di sviluppo del LES, la reazione anafilattica è stata segnalata per lo 0,1% (1/837) dei pazienti; l'evento si è verificato dopo la somministrazione di 150 mg di anifrolumab e il paziente è stato trattato e l'evento si è risolto (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza delle reazioni correlate a infusione è stata del 9,4% nel gruppo trattato con anifrolumab e del 7,1% nel gruppo trattato con placebo. Le reazioni correlate a infusione erano d'intensità lieve o moderata (i sintomi più comuni sono stati cefalea, nausea, vomito, affaticamento e capogiro); nessuna è stata grave né ha portato alla sospensione di anifrolumab. Le reazioni correlate a infusione sono state segnalate più comunemente all'inizio del trattamento, alla prima e alla seconda infusione, con un numero inferiore di segnalazioni alle infusioni successive.

Infezioni respiratorie
I tassi di segnalazioni per anifrolumab rispetto a placebo sono stati: infezione del tratto respiratorio superiore (34,4% rispetto a 23,2%), bronchite (10,7% rispetto a 5,2%) e infezione del tratto respiratorio (3,3% rispetto a 1,5%). Le infezioni erano prevalentemente non gravi, di intensità lieve o moderata e si sono risolte senza interruzione della terapia con anifrolumab (vedere paragrafo 4.4).

Herpes zoster
Negli studi clinici di 52 settimane l'incidenza di infezioni da herpes zoster è stata del 6,1% nel gruppo trattato con anifrolumab e dell'1,3% nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4), il tempo medio

all'insorgenza è stato 139 giorni (intervallo: 2-351 giorni). Successivamente, i tassi di incidenza nell'LTE sono diminuiti nel tempo.

Le infezioni da herpes zoster erano prevalentemente cutanee localizzate, di intensità lieve o moderata e si sono risolte senza interruzione della terapia con anifrolumab. Sono stati segnalati casi con coinvolgimento multidermatomerico e casi di malattia disseminata (compreso il coinvolgimento del sistema nervoso centrale) (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi di fase III sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco in corso di terapia in 6 su 352 pazienti (1,7%) trattati con anifrolumab al regime posologico raccomandato durante il periodo dello studio di 60 settimane.

Nella fase III LTE (dal 2 anno al 4 anno di trattamento), sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco emersi dal trattamento in altri 5 pazienti trattati con anifrolumab.

A causa di limitazioni metodologiche, la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate per via endovenosa dosi fino a 1 000 mg in pazienti affetti da LES senza evidenza di tossicità dose-limitante.

Non vi è un trattamento specifico per il sovradosaggio con anifrolumab. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapie di supporto con appropriato monitoraggio, come necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, anticorpi monoclonali, codice ATC: L04AG11

Meccanismo d'azione

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale umano di immunoglobulina G1-kappa che si lega alla subunità 1 del recettore dell'interferone di tipo 1 (IFNAR1) con alta affinità e specificità. Questo legame inibisce la segnalazione dell'IFN di tipo 1 bloccando così l'attività biologica degli IFN di tipo 1. Anifrolumab induce inoltre l'internalizzazione dell'IFNAR1, riducendo pertanto sulla superficie cellulare i livelli di IFNAR1 disponibile per l'assemblaggio del recettore. Il blocco della segnalazione dell'IFN di tipo 1 mediata dai recettori inibisce l'espressione genica sensibile all'IFN così come i processi infiammatori e immunologici a valle. L'inibizione dell'IFN di tipo 1 blocca la differenziazione delle cellule plasmatiche e normalizza i sottoinsiemi delle cellule T periferiche, ripristinando l'equilibrio tra immunità innata e adattativa che viene sconvolta nel LES.

Effetti farmacodinamici

In pazienti adulti affetti da LES la somministrazione di anifrolumab, a dosi ≥300 mg per infusione endovenosa ogni 4 settimane, ha dimostrato una neutralizzazione costante (≥80%) nel sangue di 21 marcatori genetici farmacodinamici inducibili da IFN di tipo I (PD). Questa soppressione si verificava già dopo 4 settimane dopo il trattamento ed è stata mantenuta o ulteriormente soppressa durante il periodo di trattamento di 52 settimane. In seguito all'interruzione di anifrolumab alla fine del periodo di trattamento di 52 settimane nelle sperimentazioni cliniche sul LES, i marcatori genetici farmacodinamici (PD) inducibili da IFN (IFNGS) di tipo I sono tornati ai livelli basali nei campioni di sangue in un periodo compreso tra le 8 e le 12 settimane.
Anifrolumab 150 mg EV ha mostrato una soppressione <20% della IFNGS nelle fasi iniziali, che hanno raggiunto un massimo di <60% entro la fine del periodo di trattamento.

Nei pazienti LES con anticorpi anti-dsDNA positivi al basale, il trattamento con anifrolumab 300 mg ha portato a riduzioni numeriche degli anticorpi anti-dsDNA nel tempo fino alla Settimana 52.

In pazienti con bassi livelli di complemento (C3 e C4), si sono osservati aumenti dei livelli del complemento in coloro che ricevevano anifrolumab fino alla Settimana 52.

Efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia di anifrolumab sono state valutate in due studi clinici di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con periodo di trattamento di 52 settimane (Trial 1 [TULIP 1] e Trial 2 [TULIP 2]). I pazienti avevano ricevuto una diagnosi di LES secondo i criteri di classificazione dell'American College of Rheumatology (revisione del 1997).

Tutti i pazienti erano di età ≥18 anni ed erano affetti da malattia da moderata a severa, con un punteggio dell'indice di attività della malattia (SLE Disease Activity Index 2000 [SLEDAI-2K]) ≥6 punti, livello di coinvolgimento degli organi in base al British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) e un punteggio della Valutazione globale del medico (Physician's Global Assessment [PGA]) ≥1, nonostante la somministrazione della terapia standard per il LES al basale, costituita da uno qualsiasi (o dalla loro combinazione) tra: corticosteroidi orali (OCS), antimalarici e/o immunosoppressori. Con l'eccezione dell'OCS (prednisone o equivalente) in cui la riduzione era prevista dal protocollo, i pazienti hanno continuato a ricevere la loro terapia per il LES a dosi stabili durante gli studi clinici. I pazienti affetti da nefrite lupica attiva severa e quelli affetti da Lupus attivo severo del sistema nervoso centrale sono stati esclusi. L'uso di altri agenti biologici e ciclofosfamide non erano consentiti durante le sperimentazioni cliniche. Ai pazienti che ricevevano altre terapie biologiche è stato richiesto di completare un periodo di sospensione del trattamento per l'eliminazione del farmaco (washout) di almeno 5 emivite prima dell'arruolamento. Entrambi gli studi sono stati condotti in Nord America, Europa, Sud America e Asia. I pazienti hanno ricevuto anifrolumab o placebo, somministrati tramite infusione endovenosa ogni 4 settimane.

Trial 1 (N=457) e Trial 2 (N=362) erano simili nel disegno.

Nel Trial 1 l'endpoint primario era la risposta dell'SLE Responder Index (SRI-4), definita come il soddisfacimento di ciascuno dei seguenti criteri alla settimana 52 rispetto al basale:

- Riduzione dal basale di ≥ 4 punti nello SLEDAI 2K;
- Nessun nuovo sistema e apparato interessato come definito da 1 o più elementi BILAG A o 2 o più elementi BILAG B rispetto al basale;
- Nessun peggioramento rispetto al basale dell'attività della malattia del lupus definita da un aumento ≥ 0,30 punti su una scala analogica visiva (VAS) PGA a 3 punti;
- Nessun uso di farmaci soggetti a restrizioni oltre le soglie consentite dal protocollo;
- Nessuna interruzione del trattamento.

Nel Trial 2 l'endpoint primario era la risposta al British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) basata sul Composite Lupus Assessment (BICLA) alla settimana 52, definita come miglioramento in tutti i domini con attività moderata o severa al basale:

- Riduzione di tutti i BILAG A al basale a B/C/D e BILAG B al basale a C/D, e nessun peggioramento del BILAG in altri sistemi e apparati, come definito da ≥1 nuovo BILAG A o ≥ 2 nuovi BILAG B;
- Nessun peggioramento dal basale in SLEDAI 2K, dove il peggioramento è definito come un aumento dal basale di > 0 punti;
- Nessun peggioramento dal basale nell'attività di malattia del lupus, dove il peggioramento è definito da un aumento ≥ 0,30 punti su un PGA VAS a 3 punti;
- Nessun uso di farmaci soggetti a restrizioni oltre le soglie consentite dal protocollo;
- Nessuna interruzione del trattamento.

Gli endpoint secondari di efficacia inclusi in entrambi gli studi includevano il mantenimento della riduzione dell'OCS e il tasso di riacutizzazione annuale. Entrambi gli studi hanno valutato l'efficacia di anifrolumab 300 mg rispetto al placebo.

I dati demografici dei pazienti erano generalmente simili in entrambi gli studi: nello studio sperimentale 1 e studio sperimentale 2, rispettivamente, l'età mediana era di 41,3 e 42,1 anni (intervallo 18-69), il 4,4% e l'1,7% aveva ≥65 anni di età, il 92% e il 93% era di sesso femminile, il 71% e il 60% era bianco, il 14% e il 12% era nero/afroamericano, e il 5% e il 17% era asiatico. In entrambi gli studi, il 72% dei pazienti aveva un'elevata attività della malattia (punteggio SLEDAI-2K ≥10). Nello studio sperimentale 1 e 2 rispettivamente, il 47% e il 49% presentava una malattia severa (BILAG A) in almeno 1 sistema e apparato, e il 46% e il 47% dei pazienti una malattia moderata (BILAG B) in almeno 2 sistemi e apparati. I sistemi e apparati più comunemente colpiti (BILAG A o B al basale) sono stati l'apparato muco-cutaneo (studio sperimentale 1: 87%, Trial 2: 85%) e muscoloscheletrico (studio sperimentale 1: 89%, Trial 2: 88%).

Nella Sperimentazione 1 e Trial 2, il 90% dei pazienti (in entrambi gli studi clinici) era sieropositivo per gli anticorpi antinucleo (ANA) e il 45% e il 44% per gli anticorpi diretti contro il DNA a doppia elica (anti-dsDNA); il 34% e il 40% dei pazienti aveva bassi livelli di C3, e il 21% e il 26% aveva bassi livelli di C4.

I farmaci delle terapie standard concomitanti al basale includevano corticosteroidi per via orale (Trial 1: 83%, Trial 2: 81%), antimalarici (Trial 1: 73%, Trial 2: 70%) e immunosoppressori (Trial 1: 47%, Trial 2: 48%; compresi azatioprina, metotressato, micofenolato e mizoribine). Per i pazienti che assumevano OCS (prednisone o equivalente) al basale, la dose media giornaliera era 12,3 mg in Trial 1 e 10,7 mg in Trial 2. Durante le visite delle Settimane 8-40, ai pazienti con un OCS al basale ≥10 mg/giorno è stato richiesto di ridurre la dose di OCS a ≤7,5 mg/die, a meno che non vi fosse un peggioramento dell'attività della malattia.

Per la risposta BICLA e SRI (4), i pazienti che si sono ritirati dal trattamento prima della settimana 52 sono stati considerati non rispondenti. Nei Trial 1 e 2 rispettivamente, 35 (19%) e 27 (15%) pazienti che ricevevano anifrolumab, e 38 (21%) e 52 (29%) pazienti che ricevevano placebo si sono ritirati dal trattamento prima della settimana 52. I risultati sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia negli adulti affetti da LES in Trial 1 e Trial 2

	Trial 1		**Trial 2**	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Risposta BICLA alla Settimana 52*				
Percentuale responder, (%) (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Differenza % (IC al 95%)	17,0(7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	

	Trial 1		Trial 2	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Componenti della risposta BICLA:				
Miglioramento BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Nessun peggioramento di SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Nessun peggioramento della PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Nessuna interruzione del trattamento, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Nessun uso di farmaci soggetti a restrizioni oltre la soglia consentita dal protocollo, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Risposta SRI-4 alla Settimana 52*				
Percentuale responder, (%) (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Differenza % (IC al 95%)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Riduzione mantenuta degli OCS [1]				
Percentuale responder, (%) (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Differenza % (IC al 95%)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Frequenza delle riacutizzazioni				
Stima della frequenza delle riacutizzazioni annualizzata (IC al 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)
Rapporto dei tassi stimato (IC al 95%)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE Responder Index.
Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia standard.

* BICLA e SRI(4) si basano sulla stima composita in cui l'interruzione del trattamento o l'uso limitato dei farmaci fanno parte dei criteri di risposta.

† I pazienti che hanno interrotto il trattamento o utilizzato farmaci soggetti a restrizioni oltre la soglia consentita dal protocollo sono considerati non responder.

‡ Sottogruppo di pazienti con OCS ≥10 mg/die al basale. I responder sono stati definiti come pazienti con una riduzione dell'OCS fino a ≤7,5 mg/die alla Settimana 40, mantenuta fino alla Settimana 52.

Estensione a lungo termine

I pazienti che avevano completato gli studi 1 e 2 (studi registrativi) fino alla settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento nell'LTE di 3 anni randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I pazienti che avevano ricevuto anifrolumab, 150 mg o 300 mg, negli studi 1 e 2 hanno ricevuto anifrolumab 300 mg nell'LTE. I pazienti che avevano ricevuto placebo negli studi 1 e 2 sono stati ri-randomizzati 1:1 per ricevere anifrolumab 300 mg o placebo, ottenendo un rapporto anifrolumab 300 mg: placebo di 4:1 nell'LTE.

L'efficacia a lungo termine è stata valutata in pazienti che hanno ricevuto anifrolumab 300 mg o placebo in uno studio registrativo e hanno continuato a ricevere lo stesso trattamento nello studio LTE (anifrolumab N=257; placebo N=112). Di questi, il 69% dei pazienti che hanno ricevuto anifrolumab (177/257) e il 46% dei pazienti che hanno ricevuto placebo (52/112) hanno completato un totale di 4 anni di trattamento. Alla settimana 208, il punteggio SLEDAI-2K (SE) medio era 3,4 (0,25) e 4,0 (0,46) nei pazienti che avevano ricevuto rispettivamente anifrolumab (n=140) e placebo (n=44).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con anifrolumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del lupus eritematoso sistemico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di anifrolumab è stata studiata in pazienti adulti affetti da LES dopo la somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 100 e 1 000 mg, una volta ogni 4 settimane, e in volontari sani dopo una singola dose.

Anifrolumab mostra una farmacocinetica non lineare nell'intervallo posologico da 100 mg a 1 000 mg. L'esposizione farmacocinetica diminuiva più rapidamente a dosi inferiori rispetto a 300 mg ogni 4 settimane (dose raccomandata).

Assorbimento

Anifrolumab viene somministrato mediante infusione endovenosa.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, i volumi stimati di distribuzione centrale e periferica per anifrolumab sono stati rispettivamente di 2,93 L (con variabilità interindividuale CV del 26,9%) e 3,3 L per un paziente di 69,1 kg.

Biotrasformazione

Poiché anifrolumab è una proteina, non sono stati condotti studi metabolici specifici.

Anifrolumab viene eliminato tramite eliminazione mediata dal target IFNAR e dal sistema reticoloendoteliale, in cui si prevede che anifrolumab sia degradato, in piccoli peptidi e singoli amminoacidi, da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti nel corpo.

Eliminazione

A causa della saturazione della clearance mediata da IFNAR1 a dosaggi più elevati, gli incrementi di esposizione sono maggiori rispetto alla proporzione con la dose.

Dal modelling PK della popolazione, la clearance (CL) sistemica tipica stimata era 0,193 L/die con una variabilità interindividuale CV del 33,0%. La CL mediana diminuisce lentamente nel corso del tempo, con una riduzione dell'8,4% dopo 1 anno di trattamento. In seguito a osservazioni a lungo termine, la clearance di anifrolumab è risultata stabile al 2 anno e mantenuta tale fino al 4 anno di trattamento.

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, le concentrazioni sieriche erano al di sotto della rilevabilità nella maggior parte (95%) dei pazienti circa 16 settimane dopo l'ultima dose di anifrolumab, quando anifrolumab è stato somministrato per un anno.

Popolazioni speciali

Non vi è stata alcuna differenza clinicamente significativa nella clearance sistemica in base a età, popolazione, etnia, regione, sesso, stato dell'IFN o peso corporeo, tale da richiedere una modifica della dose.

Pazienti anziani (età ≥65 anni)
Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'età (intervallo compreso tra 18 e 69 anni) non ha avuto alcun effetto sulla clearance di anifrolumab; il set di dati di PK della popolazione ha incluso 20 pazienti (3%) di età ≥65 anni.

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi clinici specifici per valutare l'effetto dell'insufficienza renale su anifrolumab. Sulla base dell'analisi PK della popolazione, la clearance di anifrolumab era paragonabile nei pazienti affetti da LES con riduzione lieve (60-89 mL/min/1,73 m^2) e moderata (30-59 mL/min/1,73 m^2) dei valori dell'eGFR e nei pazienti con funzionalità renale normale (≥90 mL/min/1,73 m^2). I pazienti affetti da LES con una grave riduzione dell'eGFR o malattia renale allo stadio terminale (<30 mL/min/1,73 m^2) sono stati esclusi dagli studi clinici; anifrolumab non viene eliminato per via renale.

I pazienti con rapporto proteine/creatinina nelle urine (UPCR) >2 mg/mg sono stati esclusi dagli studi clinici. Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'aumento dell'UPCR non ha influenzato significativamente la clearance di anifrolumab.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi clinici specifici per valutare l'effetto dell'insufficienza epatica su anifrolumab.

In quanto anticorpo monoclonale IgG1, anifrolumab viene eliminato principalmente tramite catabolismo e non si prevede sia sottoposto a metabolismo tramite enzimi epatici; di conseguenza è improbabile che le alterazioni della funzionalità epatica abbiano qualche effetto sull'eliminazione di anifrolumab. Sulla base dell'analisi farmacocinetica della popolazione, i biomarcatori della funzionalità epatica al basale (ALT e AST ≤2,0 × ULN, e bilirubina totale) non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla clearance di anifrolumab.

Interazioni

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'uso concomitante di corticosteroidi per via orale, antimalarici, immunosoppressori (compresi azatioprina, metotressato, micofenolato e mizoribine), FANS, ACE-inibitori, inibitori della HMG-CoA reduttasi non ha influenzato significativamente la farmacocinetica di anifrolumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute su scimmie cynomolgus.

Mutagenicità e cancerogenicità

Anifrolumab è un anticorpo monoclonale. In quanto tale, non sono stati condotti studi di genotossicità e cancerogenicità.

In modelli di roditori per il blocco di IFNAR1, è stato osservato un aumento del potenziale cancerogeno. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

Tossicità riproduttiva

Tossicità per lo sviluppo
In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, condotto nelle scimmie cynomolgus, vi è stato un aumento dell'incidenza di perdita embrio-fetale; l'incidenza di questi risultati rientrava nei valori storici di controllo e non era statisticamente significativa. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è

non nota. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo materno o post-natale per esposizioni fino a circa 28 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) su una base AUC. Sulla base dei dati disponibili, un potenziale effetto di anifrolumab sul concepimento e sull'impianto non può essere escluso.

Fertilità
Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati direttamente negli studi sugli animali. In uno studio di 9 mesi a dose ripetuta, non vi sono stati effetti avversi correlati ad anifrolumab sulla misura indiretta della fertilità maschile o femminile, in base a: analisi del liquido seminale, stadiazione della spermatogenesi, ciclo mestruale, peso degli organi ed evidenze istopatologiche negli organi riproduttivi, nelle scimmie cynomolgus a dosi circa 58 volte superiori la MRHD su base AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Lisina cloridrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Soluzione per infusione diluita

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C oppure per 4 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Qualora non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare di norma le 24 ore a 2 °C - 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino non aperto

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non congelare o agitare.

Soluzione per infusione diluita

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,0 mL di concentrato in un flaconcino in vetro trasparente di tipo 1 con tappo in materiale elastomerico e sigillo di alluminio a strappo grigio.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Saphnelo è fornito come flaconcino monodose. La soluzione per infusione deve essere preparata e somministrata da un operatore sanitario attraverso la seguente tecnica asettica:

Preparazione della soluzione

1. Eseguire un'ispezione visiva del flaconcino per individuare eventuale particolato e alterazione del colore. Saphnelo è una soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo. Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida o presenta alterazioni del colore o particelle visibili. Non agitare il flaconcino.

2. Diluire 2,0 mL di Saphnelo soluzione per infusione in una sacca per infusione da 50 mL o 100 mL con soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

3. Miscelare la soluzione capovolgendo delicatamente. Non agitare.

4. Eventuale concentrato rimasto nel flaconcino deve essere eliminato.

5. Si raccomanda di somministrare immediatamente la soluzione per infusione dopo la preparazione. Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero (vedere paragrafo 6.3), lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) prima della somministrazione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1623/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 Febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saphnelo 300 mg concentrato per soluzione per infusione
anifrolumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino di 2 ml di concentrato contiene 300 mg di anifrolumab (150 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, lisina cloridrato, trealosio diidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare o agitare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1623/001 1 flaconcino

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Saphnelo 300 mg concentrato sterile
anifrolumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 ml

6. ALTRO

AstraZeneca

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Saphnelo 300 mg concentrato per soluzione per infusione
anifrolumab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Saphnelo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Saphnelo
3. Come usare Saphnelo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Saphnelo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Saphnelo e a cosa serve

Cos'è Saphnelo
Saphnelo contiene il principio attivo anifrolumab, un "anticorpo monoclonale" (un tipo di proteina specializzata che si lega a un bersaglio specifico nell'organismo).

A cosa serve Saphnelo
Saphnelo è usato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES) **da moderato a grave** in adulti la cui malattia non è ben controllata con terapie standard ("corticosteroidi orali", "immunosoppressori" e/o "antimalarici").

Le sarà somministrato Saphnelo oltre alla terapia standard per il lupus.

Il lupus è una malattia nella quale il sistema immunitario (sistema che combatte le infezioni) attacca le cellule e i tessuti dell'organismo. Questo provoca infiammazione e danno agli organi. Può interessare pressoché qualsiasi organo del corpo, tra cui pelle, articolazioni, reni, cervello e altri organi. Può causare dolore, eruzioni cutanee, gonfiore alle articolazioni, febbre e sensazione di estrema stanchezza o debolezza.

Come funziona Saphnelo
Le persone affette da lupus presentano alti livelli di proteine chiamate "interferoni di tipo 1" che stimolano l'attività del sistema immunitario. Anifrolumab si lega a un bersaglio (recettore) su cui agiscono tali proteine, interrompendone il funzionamento. Bloccando la loro azione in questo modo, può ridurre l'infiammazione che provoca i sintomi del lupus nel suo organismo.

Benefici dell'utilizzo di Saphnelo
Saphnelo può aiutare a ridurre l'attività della malattia del lupus e ridurne il numero di riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali chiamati "corticosteroidi orali", l'uso di Saphnelo può anche consentire al suo medico di ridurre la dose giornaliera di corticosteroidi per via orale necessaria per aiutare a controllare il lupus.

2. Cosa deve sapere prima di usare Saphnelo

Non usi Saphnelo
- se è allergico ad anifrolumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se ha dubbi, si rivolga al medico o all'infermiere.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Saphnelo:
- se pensa di aver subito una **reazione allergica** a questo farmaco in qualsiasi momento (vedere di seguito "Fare attenzione per rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche").
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di **un'infezione** (vedere di seguito alla voce "Fare attenzione per rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche").
- se ha un'infezione di lunga durata o se ha un'infezione che si ripresenta ripetutamente.
- se il lupus interessa i reni o il sistema nervoso.
- se ha, o ha avuto, il cancro.
- se ha avuto di recente una vaccinazione (vaccino) o ha intenzione di averne una. Lei non deve ricevere alcuni tipi di vaccini (vaccini "vivi" o "attenuati") mentre è in trattamento con questo medicinale.
- se sta ricevendo un altro medicinale biologico (come il belimumab per il suo lupus).

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni descritte sia valida per lei, si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Saphnelo.

Fare attenzione per rilevare eventuali infezioni e reazioni allergiche
Saphnelo può causare **reazioni allergiche gravi (anafilassi)** (vedere paragrafo 4). **Si rivolga immediatamente al medico** se ritiene di avere una reazione allergica grave. I segni possono comprendere:
- gonfiore del viso, della lingua o della bocca
- difficoltà respiratorie
- sensazione di svenimento, capogiro o stordimento (a causa di un calo della pressione sanguigna).

Potrebbe essere più a rischio di contrarre un'**infezione** quando è in trattamento con Saphnelo. **Informi il medico o l'infermiere appena possibile** se nota segni di qualsiasi possibile infezione, tra cui:
- febbre o sintomi simil-influenzali
- dolori muscolari
- tosse o sensazione di affanno (questi possono essere segni di un'infezione delle vie aeree, vedere paragrafo 4)
- sensazione di bruciore durante la minzione o minzione più frequente del normale
- diarrea o dolore allo stomaco
- eruzione cutanea rossa che può causare dolore e bruciore (questo può essere un segno del fuoco di Sant'Antonio, vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Saphnelo

- Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.
- Informi il medico se ha ricevuto di recente o deve ricevere una vaccinazione. Lei non deve ricevere determinati tipi di vaccini mentre usa questo farmaco. Se non è sicuro, consulti il medico o l'infermiere prima e durante il trattamento con Saphnelo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non è noto se Saphnelo può causare danni al nascituro.

- **Prima di iniziare il trattamento con Saphnelo, informi il medico se è in gravidanza** o pensa di poterlo essere. Il medico deciderà se questo medicinale può esserle somministrato.
- **Parli con il medico se sta pianificando una gravidanza** durante il trattamento con questo medicinale.
- **Se rimane incinta** durante il trattamento con Saphnelo, informi il medico. Discuterà con Lei se deve interrompere il trattamento con questo medicinale.

Allattamento

- **Se sta allattando al seno, informi il Suo medico prima di iniziare il trattamento con Saphnelo.** Non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno. Il medico le dirà se deve interrompere il trattamento con questo farmaco mentre sta allattando, o se deve smettere di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influenzi la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come usare Saphnelo

Un infermiere o medico le somministrerà Saphnelo.

- La dose raccomandata è 300 mg.
- Viene somministrato mediante fleboclisi in una vena ("infusione endovenosa") nell'arco di circa 30 minuti.
- Viene somministrato ogni 4 settimane.

Se salta un appuntamento per ricevere Saphnelo chiami il medico non appena possibile per fissare un altro appuntamento.

Se interrompe il trattamento con Saphnelo

Il medico deciderà se lei ha bisogno di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi:

Le reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100). **Contatti immediatamente un medico, o si rechi al pronto soccorso più vicino,** se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti segni di una reazione allergica grave:

- gonfiore del viso, della lingua o della bocca
- difficoltà respiratorie
- sensazione di svenimento, capogiro o stordimento (a causa di un calo della pressione sanguigna).

Altri effetti indesiderati:
Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)
- infezioni di naso o gola
- infezione del torace (*bronchite*)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)
- infezioni dei seni nasali o dei polmoni
- fuoco di Sant'Antonio (*herpes zoster*): un'eruzione cutanea rossa che può causare dolore e bruciore
- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)
- reazioni da infusione: possono manifestarsi al momento dell'infusione o poco dopo; i sintomi possono includere mal di testa, *nausea*, *vomito*, sensazione di estrema stanchezza o debolezza (*affaticamento*) e sensazione di capogiro

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- dolore articolare (*artralgia*)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Saphnelo

Il medico, l'infermiere o il farmacista è responsabile della conservazione di questo medicinale. Le informazioni relative alla conservazione sono le seguenti:

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
- Non congelare o agitare.
- Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Saphnelo
- Il **principio attivo** è anifrolumab. Ogni flaconcino contiene 300 mg di anifrolumab.
- Gli **altri componenti** sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, lisina cloridrato, trealosio diidrato, polisorbato 80 e acqua per iniezioni.

Descrizione dell'aspetto di Saphnelo e contenuto della confezione

Saphnelo è fornito come una soluzione concentrata di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo.

Saphnelo è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Al fine di migliorare la tracciabilità, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Saphnelo è fornito come flaconcino monodose. La soluzione per infusione deve essere preparata e somministrata da un operatore sanitario attraverso la seguente tecnica asettica:

Preparazione della soluzione

1. Eseguire un'ispezione visiva del flaconcino per individuare eventuale particolato e alterazione del colore. Saphnelo è una soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo. Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida o presenta alterazioni del colore o particelle visibili. Non agitare il flaconcino.

2. Diluire 2,0 mL di Saphnelo soluzione per infusione in una sacca per infusione da 50 o 100 mL con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

3. Miscelare la soluzione capovolgendo delicatamente. Non agitare.

4. Eventuale concentrato rimasto nel flaconcino deve essere eliminato.

5. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non viene usato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C oppure per 4 ore a temperatura ambiente. Smaltire la soluzione diluita se non utilizzata entro tale periodo di tempo.

Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente.

Somministrazione

1. Si raccomanda di somministrare immediatamente la soluzione per infusione dopo la preparazione. Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero, lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) prima della somministrazione.

2. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile in linea da 0,2 a 15 micron a basso assorbimento proteico o un filtro aggiuntivo.

3. Al termine dell'infusione, lavare il set da infusione con 25 mL di soluzione iniettabile a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per assicurare che tutta la soluzione per infusione sia stata somministrata.

4. Non co-somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea d'infusione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per anifrolumab, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In considerazione dei dati post-marketing disponibili sull'artralgia, che includono 11 casi con stretta relazione temporale e altri 16 casi con un tempo di insorgenza entro 14 giorni, la causalità con anifrolumab è considerata almeno possibile. Inoltre, sono stati segnalati due casi con riattivazione dei sintomi compreso il caso clinico francese per il quale la relazione causale è considerata probabile. Nel complesso, questi casi forniscono prove sufficienti per supportare una relazione causale tra anifrolumab e artralgia. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti anifrolumab debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su anifrolumab il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente anifrolumab sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.