

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

Ogni 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.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 1 mg di polisorbato 80.

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 di un'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

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vi sono informazioni limitate nei soggetti di età ≥ 65 anni (n=33); 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.

Transizione tra vie di somministrazione

In caso di transizione di un paziente dalla somministrazione sottocutanea alla somministrazione endovenosa, la prima infusione endovenosa deve avvenire circa 3-4 settimane dopo l'ultima dose sottocutanea.

In caso di transizione di un paziente dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea, la prima iniezione sottocutanea deve avvenire circa 2 settimane dopo l'ultima dose endovenosa.

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 sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e durata del trattamento di 52 settimane, gravi reazioni di ipersensibilità (incluso l'angioedema) sono state segnalate per lo 0,5% dei pazienti trattati con anifrolumab.

Nei pazienti con anamnesi di reazioni e/o ipersensibilità 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

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.

Le risposte immunitarie ai vaccini inattivati sono state valutate in un piccolo numero di pazienti (vedere paragrafo 4.5).

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 escisi o adeguatamente trattati sono stati considerati idonei per l'arruolamento negli studi clinici sul LES.

Negli studi clinici sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e durata del trattamento di 52 settimane, la neoplasia maligna (tra cui carcinomi cutanei, escluso il melanoma) è stata segnalata per l'1,1% dei pazienti che ricevevano anifrolumab, rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con placebo (tasso di incidenza corretto per l'esposizione [EAIR]: rispettivamente, 1,1 e 0,5 eventi per 100 anni-paziente [AP]). Neoplasie con esclusione dei carcinomi cutanei diversi da melanoma sono state osservate nello 0,5% e nello 0,5% 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.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

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'inflammatione 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

Vaccini inattivati

La risposta immunitaria al vaccino inattivato per l'influenza stagionale è stata valutata in un piccolo numero di pazienti con LES da moderato a severo in uno studio esplorativo. Le risposte anticorpali umorali indotte dalla vaccinazione contro il virus dell'influenza stagionale sono risultate numericamente comparabili tra i pazienti trattati con anifrolumab in aggiunta allo standard di cura e quelli trattati solo con lo standard di cura.

Vaccini vivi

L'uso concomitante di anifrolumab con vaccini vivi e vivi attenuati non è stato studiato (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 (31%), bronchite (10%), reazione correlata a infusione (9,4%) e herpes zoster (6,0%). 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) secondo 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 ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\ 000$ 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 [§]
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.

‡ Riguarda solo la via di somministrazione per infusione endovenosa.

Sicurezza a lungo termine:

Pazienti che avevano completato gli studi 1 e 2 (studi con somministrazione endovenosa 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 per via endovenosa era coerente con quello degli studi di 52 settimane.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

In studi clinici controllati sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e durata del trattamento di 52 settimane, l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità è stata del 2,5% nel gruppo trattato con anifrolumab e dello 0,5% nel gruppo trattato con placebo. Le reazioni di ipersensibilità sono state prevalentemente di intensità da lieve a moderata. Un evento di ipersensibilità nello studio con somministrazione sottocutanea ha portato a un'interruzione di anifrolumab.

Negli studi clinici con somministrazioni endovenose e durata del trattamento di 52 settimane, tutte le reazioni di ipersensibilità sono state segnalate entro le prime 6 infusioni. 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 in un paziente e si è verificata dopo la somministrazione endovenosa di 150 mg di anifrolumab; il paziente è stato trattato e l'evento si è risolto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate a infusione

Negli studi clinici con somministrazioni endovenose, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, 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

Negli studi clinici controllati con somministrazioni endovenose e sottocutanee, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, i tassi di incidenza per anifrolumab rispetto a placebo sono stati: infezione del tratto respiratorio superiore (30,9% rispetto a 20,3%), bronchite (10,2% rispetto a 5,2%) e infezione del tratto respiratorio (3,0% rispetto a 1,4%). 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 con somministrazioni endovenose e sottocutanee, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, l'incidenza di infezioni da herpes zoster è stata del 6,0% nel gruppo trattato con anifrolumab e dell'1,4% nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Il tempo medio all'insorgenza nei pazienti trattati con anifrolumab è stato 129 giorni (intervallo 2-351 giorni).

Nello studio di estensione a lungo termine LTE (somministrazione endovenosa), i tassi di incidenza 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 multidermatomero e casi di malattia disseminata (compreso il coinvolgimento del sistema nervoso centrale) (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi con somministrazioni endovenose 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.

Nello studio 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 ($\geq 80\%$) 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 per via endovenosa ha mostrato una soppressione $< 20\%$ del marcatore genetico nelle fasi iniziali, che ha 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 300 mg 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 (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 del *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 $\geq 0,30$ 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 degli organi 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 $\geq 0,30$ 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: nel Trial 1 e nel Trial 2, rispettivamente, l'età mediana era di 41,3 e 42,1 anni (intervallo 18-69), il 4,4% e il 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). Nel Trial 1 e 2 rispettivamente, il 48% 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 (Trial 1: 87%, Trial 2: 85%) e muscoloscheletrico (Trial 1: 89%, Trial 2: 88%).

Nel Trial 1 e nel 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/die è stato richiesto di ridurre la dose di OCS a $\leq 7,5$ 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*				
Tasso di risposta, (%) (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)	
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*				
Tasso di risposta, (%) (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 ‡				
Tasso di risposta, (%) (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 $\leq 7,5$ mg/die alla studi 40, mantenuta fino alla Settimana 52.

Estensione a lungo termine

I pazienti che avevano completato i Trial 1 e 2 (studi registrativi) fino alla Settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento nel LTE di 3 anni randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I

pazienti che avevano ricevuto anifrolumab, 150 mg o 300 mg, nei Trial 1 e 2 hanno ricevuto anifrolumab 300 mg nel LTE. I pazienti che avevano ricevuto placebo nei Trial 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 nel 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 per i 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 somministrati, una volta ogni 4 settimane e dosi sottocutanee settimanali di 120 mg e in volontari sani dopo una singola dose endovenosa o sottocutanea.

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 endovenosa raccomandata).

Assorbimento

Anifrolumab viene somministrato mediante infusione endovenosa.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, i volumi stimati di distribuzione centrale e periferica per anifrolumab sono stati rispettivamente di 3,48 L e 1,72 L per un paziente di 68 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 0,146 L/die. 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

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'età (intervallo compreso tra 18 e 70 anni) non ha avuto alcun effetto sulla clearance di anifrolumab; il set di dati di PK della popolazione ha incluso 33 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 ($60-89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e moderata ($30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) dei valori dell'eGFR e nei pazienti con funzionalità renale normale ($\geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). I pazienti affetti da LES con una grave riduzione dell'eGFR o malattia renale allo stadio terminale ($<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sono stati esclusi dagli studi clinici; anifrolumab non viene eliminato per via renale.

I pazienti con rapporto proteine/creatinina nelle urine (*Urine Protein/Creatinine Ratio*, UPCR) $>2 \text{ mg/mg}$ 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 PK della popolazione, i biomarcatori della funzionalità epatica al basale (ALT e AST $\leq 2,0 \times \text{ULN}$, 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 non-clinici

I dati non-clinici 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 (*Maximum Recommended Human Dose*, 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 endovenosa e 52 volte la MRHD sottocutanea su base AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Lisina cloridrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 80 (E 433)
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 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, agitare o esporre al calore.

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 per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>

▼ 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 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di anifrolumab* in 0,8 mL.

Ogni penna preriempita contiene 120 mg di anifrolumab* in 0,8 mL.

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni siringa preriempita/penna preriempita contiene 0,4 mg di polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

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.

Un paziente può autoiniettarsi oppure la persona che assiste il paziente può iniettare Saphnelo per via sottocutanea se un operatore sanitario determina che sia appropriato. L'operatore sanitario deve fornire opportuno addestramento nella tecnica di iniezione sottocutanea secondo le "Istruzioni per l'uso" oltre a illustrare i segni e i sintomi delle reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)

Posologia

La dose raccomandata è 120 mg, somministrata tramite iniezione sottocutanea ogni settimana.

Dose dimenticata

Se viene saltata una dose sottocutanea, istruire il paziente a somministrare Saphnelo non appena se ne ricorda. Successivamente il paziente può iniziare un nuovo schema settimanale a partire dal giorno in cui è stata somministrata la dose dimenticata o riprendere l'assunzione il giorno di somministrazione abituale, purché venga mantenuto un intervallo minimo di 3 giorni tra le iniezioni.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Vi sono informazioni limitate nei soggetti di età ≥ 65 anni (n=33); 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 sottocutaneo.

Saphnelo viene somministrato come iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome, evitando i 5 cm attorno all'ombelico. Se l'iniezione è somministrata da un operatore sanitario o da una persona che assiste, si può utilizzare anche la parte superiore del braccio. Il prodotto non deve essere iniettato in zone di pelle sensibile, che presenta lividi o eritema o indurita. Se l'iniezione viene somministrata nella stessa regione, si deve raccomandare ai pazienti di usare un sito di iniezione posto ad almeno 3 cm di distanza dall'ultimo sito utilizzato.

Le istruzioni complete per la somministrazione sottocutanea di Saphnelo in siringa preriempita o penna preriempita sono fornite nella sezione "Istruzioni per l'uso".

Transizione tra vie di somministrazione

In caso di transizione di un paziente dalla somministrazione endovenosa alla somministrazione sottocutanea, la prima iniezione sottocutanea deve avvenire circa 2 settimane dopo l'ultima dose endovenosa.

In caso di transizione di un paziente dalla somministrazione sottocutanea alla somministrazione endovenosa, la prima somministrazione endovenosa deve avvenire circa 3-4 settimane dopo l'ultima somministrazione sottocutanea.

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 anfrolumab 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 anfrolumab (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e con durata del trattamento di 52 settimane, gravi reazioni di ipersensibilità (incluso l'angioedema) sono state segnalate per lo 0,5% dei pazienti trattati con anfrolumab.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità grave (ad es. anafilassi), la somministrazione di anfrolumab 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 anfrolumab.

A causa del suo meccanismo d'azione, anfrolumab 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 anfrolumab 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 anfrolumab 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 anfrolumab in pazienti con TB latente non trattata. Anfrolumab non deve essere somministrato a pazienti con TB attiva.

Vaccinazioni

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 anfrolumab.

Le risposte immunitarie a vaccini inattivati sono state valutate in un piccolo numero di pazienti (vedere paragrafo 4.5).

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 escisi o adeguatamente trattati sono stati considerati idonei per l'arruolamento negli studi clinici sul LES.

Negli studi clinici sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e durata del trattamento di 52 settimane, la neoplasia maligna (tra cui carcinomi cutanei, escluso il melanoma) è stata segnalata per l'1,1% dei pazienti che ricevevano anifrolumab, rispetto allo 0,5% dei pazienti trattati con placebo (tasso di incidenza corretto per l'esposizione [EAIR]: rispettivamente 1,1 e 0,5 eventi per 100 anni-paziente [AP]). Neoplasie con esclusione dei carcinomi cutanei diversi da melanoma sono state osservate nello 0,5% e nello 0,5% 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.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni siringa preriempita/penna preriempita, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

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'inflammatione 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

Vaccini inattivati

La risposta immunitaria al vaccino inattivato per l'influenza stagionale non vivo è stata valutata in un piccolo numero di pazienti con LES da moderata a severa in uno studio esplorativo. Le risposte anticorpali umorali indotte dalla vaccinazione con il virus dell'influenza stagionale sono risultate numericamente comparabili tra i pazienti trattati con anifrolumab in aggiunta allo standard di cura e quelli trattati solo con lo standard di cura.

Vaccini vivi

L'uso concomitante di anifrolumab con vaccini vivi e vivi attenuati non è stato studiato (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 (31%), bronchite (10%), reazione correlata a infusione (9,4%) e herpes zoster (6,0%). 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) secondo 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 ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10\ 000$ 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 [§]
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.

‡ Riguarda solo la via di somministrazione per infusione endovenosa.

Sicurezza a lungo termine:

Pazienti che avevano completato gli studi 1 e 2 (studi con somministrazione endovenosa 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 per via endovenosa era coerente con quello degli studi di 52 settimane.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

In studi clinici controllati sia con somministrazione endovenosa sia con somministrazione sottocutanea e durata del trattamento di 52 settimane, l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità è stata del 2,5% nel gruppo trattato con anifrolumab e dello 0,5% nel gruppo trattato con placebo. Le reazioni di ipersensibilità sono state prevalentemente di intensità da lieve a moderata. Un evento di ipersensibilità nello studio con somministrazione sottocutanea ha portato a un'interruzione di anifrolumab.

Negli studi clinici con somministrazioni endovenose e durata del trattamento di 52 settimane, tutte le reazioni di ipersensibilità sono state segnalate entro le prime 6 infusioni. 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 in un paziente e si è verificata dopo la somministrazione endovenosa di 150 mg di anifrolumab; il paziente è stato trattato e l'evento si è risolto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate a infusione

Negli studi clinici con somministrazione endovenosa, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, 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

Negli studi clinici con somministrazioni endovenose e sottocutanee, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, i tassi di incidenza per anifrolumab rispetto a placebo sono stati: infezione del tratto respiratorio superiore (30,9% rispetto a 20,3%), bronchite (10,2% rispetto a 5,2%) e infezione del tratto respiratorio (3,0% rispetto a 1,4%). 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 con somministrazioni endovenose e sottocutanee, controllati e con durata del trattamento di 52 settimane, l'incidenza di infezioni da herpes zoster è stata del 6,0% nel gruppo trattato con anifrolumab e dell'1,4% nel gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4). Il tempo medio all'insorgenza nei pazienti trattati con anifrolumab è stato 129 giorni (intervallo 2-351 giorni).

Nello studio di estensione a lungo termine LTE (somministrazione endovenosa), i tassi di incidenza 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 multidermatomero e casi di malattia disseminata (compreso il coinvolgimento del sistema nervoso centrale) (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Negli studi con somministrazioni endovenose 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.

Nello studio 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 e 120 mg per via sottocutanea una volta alla settimana, ha dimostrato una neutralizzazione costante ($\geq 80\%$) 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 (per via endovenosa) ha mostrato una soppressione $<20\%$ del marcatore genetico 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 endovenoso 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 300 mg per via endovenosa fino alla Settimana 52.

Efficacia clinica

Somministrazione endovenosa

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* (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 del *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 $\geq 0,30$ 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 degli organi 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 $\geq 0,30$ 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: nel Trial 1 e nel Trial 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). Nel Trial 1 e nel Trial 2 rispettivamente, il 48% 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 (Trial 1: 87%, Trial 2: 85%) e muscoloscheletrico (Trial 1: 89%, Trial 2: 88%).

Nel Trial 1 e nel 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/die è stato richiesto di ridurre la dose di OCS a $\leq 7,5$ 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*				
Tasso di risposta, (%) (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)	
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*				
Tasso di risposta, (%) (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 [‡]				
Tasso di risposta, (%) (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 $\leq 7,5$ mg/die alla Settimana 40, mantenuta fino alla Settimana 52.

Estensione a lungo termine: I pazienti che avevano completato i Trial 1 e 2 (studi registrativi) fino alla Settimana 52 erano idonei a continuare il trattamento nel LTE di 3 anni randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I pazienti che avevano ricevuto anifrolumab, 150 mg o 300 mg, nei Trial 1 e 2 hanno ricevuto anifrolumab 300 mg nel LTE. I pazienti che avevano ricevuto placebo nei Trial 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 nel 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).

Somministrazione sottocutanea

La sicurezza e l'efficacia di anifrolumab somministrato per via sottocutanea sono state valutate in uno studio di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, con periodo di trattamento di 52 settimane. Tutti i pazienti erano di età ≥ 18 anni, avevano una diagnosi di LES secondo i criteri di classificazione dell'*American College of Rheumatology* (revisione del 1997) ed erano affetti da malattia da moderata a severa, con un punteggio dell'indice di attività della malattia SLEDAI-2K ≥ 6 punti, livello di coinvolgimento degli organi in base al BILAG e un punteggio del 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. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere 120 mg di anifrolumab o placebo mediante iniezione sottocutanea ogni settimana.

È stata condotta un'analisi ad interim prespecificata quando 220 pazienti randomizzati hanno completato la Settimana 52 o si erano ritirati dallo studio. Tra i pazienti l'89% era di sesso femminile, il 78% era bianco, il 7% era asiatico e il 4% era nero/afroamericano. L'età mediana era di 43 anni (intervallo: 19-70). Al basale, il 67% aveva un'elevata attività di malattia (punteggio SLEDAI-2K ≥ 10), il 45% presentava una malattia severa (BILAG A) in almeno 1 sistema e apparato e il 50% 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 muscoloscheletrico (95%) e muco-cutaneo (92%); coinvolgimento del dominio cardiorespiratorio 2% e renale 2%. Al basale, il 95% dei pazienti era positivo per ANA e il 40% anti-dsDNA; il 33% dei pazienti aveva bassi livelli di C3 e il 24% aveva bassi livelli di C4. La terapia di base standard per la LES includeva OCS (82%; dose media giornaliera [prednisone o equivalente] 9,8 mg), immunosoppressori (56%) e antimalarici (80%). Durante le Settimane 8-40, ai pazienti con un OCS basale ≥ 10 mg/die è stato richiesto di ridurre le dosi di OCS a $\leq 7,5$ mg/die, a meno che non vi fosse un peggioramento dell'attività della malattia.

La randomizzazione è stata stratificata in base al punteggio SLEDAI-2K al basale (<10 rispetto a ≥ 10 punti), alla dose di OCS il Giorno 1 (<10 mg/die rispetto a ≥ 10 mg/die di prednisone o equivalente) e ai risultati del test della firma del gene dell'interferone (alta rispetto a bassa).

Le analisi primarie hanno valutato la riduzione complessiva dell'attività della malattia misurata mediante la risposta BICLA alla Settimana 52. Nell'analisi ad interim, anifrolumab 120 mg per somministrazione sottocutanea ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente significativa dell'attività complessiva della malattia rispetto al placebo.

Tabella 3 Tasso di risposta BICLA alla Settimana 52

	Anifrolumab 120 mg	Placebo
Tasso di risposta BICLA		
Tasso di risposta, % (n/N)*	59,4 (65/109)	43,9 (49/111)
Differenza % (IC al 95%)	15,5 (2,3; 28,6)	
Componenti della risposta BICLA†		
Miglioramento BILAG, n (%)	65 (59,5)	49 (44,1)
Nessun peggioramento di SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,3)	80 (71,6)
Nessun peggioramento della PGA, n (%)	81 (74,4)	82 (73,7)

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*. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia standard.

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

† I dati mancanti sono stati imputati mediante imputazione multipla.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i 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 somministrati una volta ogni 4 settimane e dosi sottocutanee settimanali di 120 mg e in volontari sani dopo una singola dose endovenosa o sottocutanea.

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 endovenosa raccomandata).

Assorbimento

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, dopo la somministrazione sottocutanea la biodisponibilità stimata di anifrolumab è risultata di circa il 75%. L'esposizione allo stato stazionario è stata raggiunta dopo circa 16 settimane di somministrazione sottocutanea.

Distribuzione

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, i volumi stimati di distribuzione centrale e periferica per anifrolumab sono stati rispettivamente di 3,48 L e 1,72 L per un paziente di 68 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 0,146 L/die. 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

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'età (intervallo compreso tra 18 e 70 anni) non ha avuto alcun effetto sulla clearance di anifrolumab; il set di dati di PK della popolazione ha incluso 33 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 m²) e moderata (30-59 mL/min/1,73 m²) dei valori dell'eGFR e nei pazienti con funzionalità renale normale (≥ 90 mL/min/1,73 m²). I pazienti affetti da LES con una grave riduzione dell'eGFR o malattia renale allo stadio terminale (< 30 mL/min/1,73 m²) sono stati esclusi dagli studi clinici; anifrolumab non viene eliminato per via renale.

I pazienti con rapporto proteine/creatinina nelle urine (*Urine Protein/Creatinine Ratio*, 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 PK della popolazione, i biomarcatori della funzionalità epatica al basale (ALT e AST $\leq 2,0 \times$ 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 PK di anifrolumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici

I dati non-clinici 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 (*Maximum Recommended Human Dose*, 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 endovenosa e 52 volte la MRHD sottocutanea su base AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Lisina cloridrato
Trealosio diidrato
Polisorbato 80 (E 433)
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

4 anni.

Se necessario, una scatola non aperta può essere conservata a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo essere stata estratta dal frigorifero e aver raggiunto la temperatura

ambiente (20 °C – 25 °C), la siringa preriempita/penna preriempita deve essere utilizzata entro 7 giorni o eliminata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare, agitare o esporre al calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

0,8 mL di soluzione in una siringa di vetro di tipo I con ago in acciaio inossidabile calibro 27 da 12,7 mm con un cappuccio per l'ago e un tappo dello stantuffo in bromobutile. La siringa preriempita è montata con copriago, stantuffo e flangia per le dita.

Confezione da 1 siringa preriempita

Penna preriempita

0,8 mL di soluzione in una siringa di vetro di tipo I con ago in acciaio inossidabile calibro 27 da 12,7 mm con un cappuccio e un tappo dello stantuffo in bromobutile. La penna preriempita è costituita dalla siringa e da un dispositivo di iniezione meccanico (basato su una molla) manuale.

Confezione da 1 penna preriempita

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate,

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente per uso singolo.

1. Estrarre la scatola dal frigorifero e lasciare che la soluzione iniettabile raggiunga la temperatura ambiente per 60 minuti.
2. Eseguire un'ispezione visiva della soluzione iniettabile per individuare eventuale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Eliminare la siringa preriempita o la penna preriempita se la soluzione è torbida o presenta alterazioni del colore o particelle visibili.
3. Le istruzioni complete per la preparazione e la somministrazione di Saphnelo utilizzando la siringa preriempita o la penna preriempita sono disponibili nella sezione "Istruzioni per l'uso".

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/1/21/1623/002 siringa preriempita

EU/1/21/1623/003 penna preriempita

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 per i medicinali <https://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 per i 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 per i 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**SCATOLA ESTERNA (FLAONCINO)****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, agitare o esporre al calore.
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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (SIRINGA PRERIEMPITA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
anifrolumab

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

Una siringa preriempita contiene 120 mg di anifrolumab in 0,8 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

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso singolo.
Aprire qui.

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, agitare o esporre al calore.

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/1/21/1623/002 1 siringa preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

saphnelo 120 mg

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 DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

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

Saphnelo 120 mg iniezione
anifrolumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA (PENNA PRERIEMPITA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
anifrolumab

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

Una penna preriempita contiene 120 mg di anifrolumab in 0,8 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

Soluzione iniettabile
1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso singolo.
Aprire qui.

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, agitare o esporre al calore.

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/1/21/1623/003 1 penna preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

saphnelo 120 mg

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 DELLA PENNA PRERIEMPITA

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

Saphnelo 120 mg iniezione
anifrolumab
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 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** (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 ridurre il numero di riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali chiamati "corticosteroidi orali", l'uso di Saphnelo può anche consentire al 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 "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di **un'infezione** (vedere di seguito alla voce "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- 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 ricevuto di recente una vaccinazione (vaccino) o ha intenzione di riceverne 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.

Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi

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 pazienti di questa fascia 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 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.

Saphnelo contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni flaconcino, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

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, agitare o esporre al calore.
- 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 433) (vedere paragrafo 2 "Saphnelo contiene polisorbato") 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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
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

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

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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 per i medicinali: <https://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 mL 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.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita 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, all'infermiere o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

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** (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 ridurre il numero di riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali chiamati “corticosteroidi orali”, l'uso di Saphnelo può anche consentire

al 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 "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di **un'infezione** (vedere di seguito alla voce "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- 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 ricevuto di recente una vaccinazione (vaccino) o ha intenzione di riceverne 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 lupus).

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

Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi

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).

Ogni volta che riceve una nuova confezione di Saphnelo

- Scriva il nome e il numero di lotto indicato sulla scatola esterna e sull'etichetta della siringa preriempita e conservi queste informazioni in un luogo sicuro. Potrebbe dover fornire queste informazioni in futuro.

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 pazienti di questa fascia 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 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.

Saphnelo contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,4 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni siringa preriempita, equivalenti a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Saphnelo

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

La **dose raccomandata** è 120 mg una volta alla settimana. Saphnelo viene somministrato come iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).

Il medico o l'infermiere deciderà se è in grado di somministrarsi il medicinale da solo o se può farlo la persona che la assiste.

Prima di iniettare Saphnelo

- Il medico o l'infermiere deve insegnare a lei o insegnare alla persona che la assiste come usare la siringa preriempita di Saphnelo correttamente.
- **Leggere attentamente le “Istruzioni per l'uso”.** Lo faccia ogni volta che riceve una nuova confezione. Potrebbero esserci nuove informazioni.
-

Se lei o la persona che la assiste ha delle domande, consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Se usa più Saphnelo di quanto deve

Se ha usato più Saphnelo di quanto deve, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Saphnelo

- Se salta la dose di Saphnelo, inietti una dose non appena se ne ricorda. Quindi continui con la dose settimanale in base al nuovo giorno in cui è stato somministrato Saphnelo o all'orario regolarmente programmato, purché siano trascorsi almeno 3 giorni tra le dosi.
- Se non è sicuro di quando fare l'iniezione, chieda al medico, all'infermiere o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Saphnelo

- Non interrompa l'uso di Saphnelo senza discuterne con il medico.
- 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, all'infermiere o al farmacista.

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*)

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta 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).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare, agitare o esporre al calore.

Se necessario, una scatola non aperta può essere conservata a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo essere stata estratta dal frigorifero e aver raggiunto la temperatura ambiente (20 °C – 25 °C), la siringa preriempita di Saphnelo deve essere utilizzata entro 7 giorni o essere gettata (eliminata).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Saphnelo

- Il **principio attivo** è anifrolumab. Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di anifrolumab.
- Gli **altri componenti** sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, lisina cloridrato, trealosio diidrato, polisorbato 80 (E 433) (vedere paragrafo 2 “Saphnelo contiene polisorbato”) e acqua per iniezioni.

Descrizione dell'aspetto di Saphnelo e contenuto della confezione

- Saphnelo è una soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo.
- Saphnelo è disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita.

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

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
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

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

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita anifrolumab

Queste “Istruzioni per l'uso” contengono informazioni su come eseguire l'iniezione utilizzando la siringa preriempita di Saphnelo.

Legga queste “Istruzioni per l'uso” prima di iniziare a utilizzare la siringa preriempita di Saphnelo e ogni volta che riceve una nuova siringa. Potrebbero esservi nuove informazioni.

Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con l'operatore sanitario in merito alle condizioni mediche o al trattamento.

L'operatore sanitario deve mostrare a lei o alla persona che la assiste come utilizzare la siringa preriempita di Saphnelo nel modo corretto. Se lei o la persona che la assiste ha domande, consulti l'operatore sanitario. La siringa preriempita di Saphnelo deve essere usata solo sotto la pelle (per via sottocutanea).

Importanti informazioni e avvertenze sulla conservazione

- **Conservi la siringa preriempita di Saphnelo in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nella confezione originale fino al momento dell'uso.** Se necessario, una confezione chiusa può essere conservata a una temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C per un massimo di 7 giorni.
- Conservi la siringa preriempita di Saphnelo nella confezione originale per proteggerla dalla luce.
- Ogni siringa preriempita di Saphnelo contiene 1 dose destinata a un unico utilizzo. **Non** condivida la siringa preriempita di Saphnelo con altre persone.

Non usi la siringa preriempita di Saphnelo se:

- è stata congelata o esposta al calore;
- è caduta, è danneggiata o appare manomessa.

Non agiti la siringa preriempita di Saphnelo.

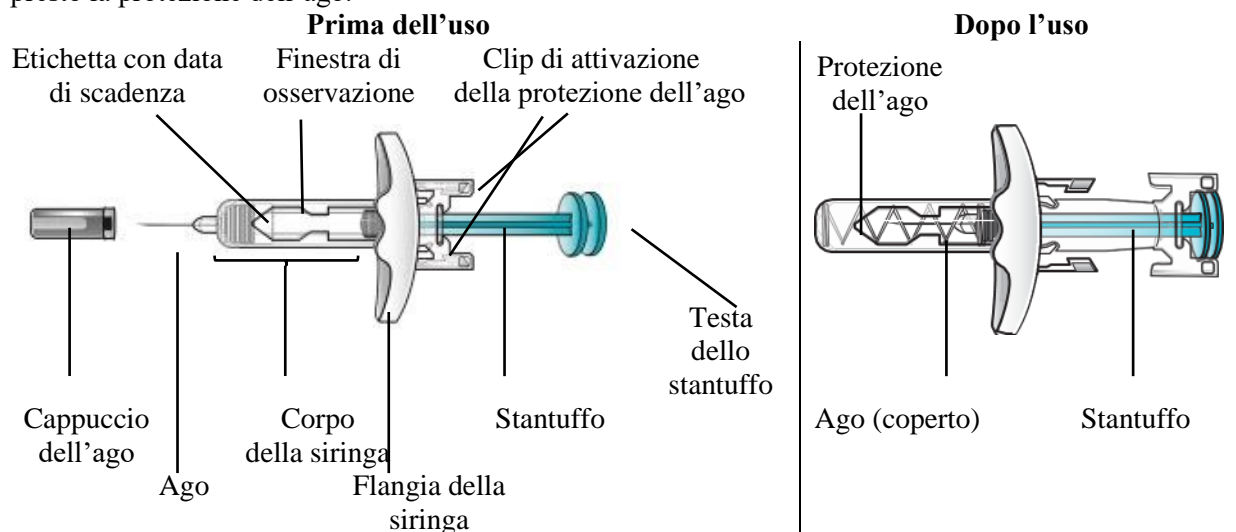
Se dovesse verificarsi una delle suddette circostanze, smaltisca la siringa preriempita in un contenitore resistente alla perforazione (per oggetti taglienti) e utilizzi una nuova siringa preriempita.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Componenti della siringa preriempita di Saphnelo

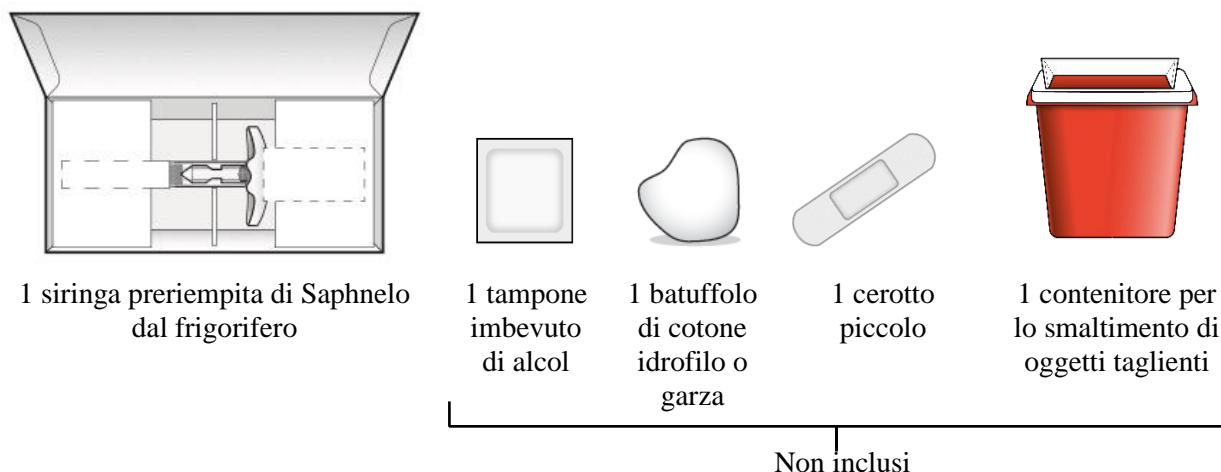
Non rimuova il cappuccio dell'ago fino a subito prima di praticare l'iniezione di Saphnelo.

Non tocchi le clip di attivazione della protezione dell'ago. Così facendo eviterà di attivare troppo presto la protezione dell'ago.



Preparazione all'iniezione utilizzando la siringa preriempita di Saphnelo

Passaggio 1 – Raccolta dei materiali per l'iniezione



Vedere il Passaggio 9 per le istruzioni su come gettare via (smaltire) in modo sicuro la siringa preriempita di Saphnelo usata.

Passaggio 2 – Ispezione della confezione e attesa di 60 minuti

Scelga una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata, come un tavolo.

Controlli la data di scadenza (Scad) sulla confezione.

- **Non** la utilizzi se la data di scadenza è stata superata. Verifichi che la confezione non sia danneggiata.
- **Non** la utilizzi se la confezione appare danneggiata.

Lasci che la siringa preriempita di Saphnelo raggiunga la temperatura ambiente per 60 minuti prima dell'iniezione.

- Conservi la siringa preriempita di Saphnelo nella confezione originale per proteggerla dalla luce.
- **Non** riscaldi la siringa preriempita di Saphnelo in altri modi. Per esempio, **non** la riscaldi in forno a microonde, in acqua calda, alla luce solare diretta o in prossimità di altre fonti di calore.



Passaggio 3 – Estrazione della siringa preriempita dalla confezione e ispezione

Apra la confezione ed estraiga la siringa preriempita di Saphnelo prendendola dalla parte centrale del corpo della siringa.

- **Non** la tenga né la estraiga dallo stantuffo.

Controlli la data di scadenza sulla siringa preriempita.

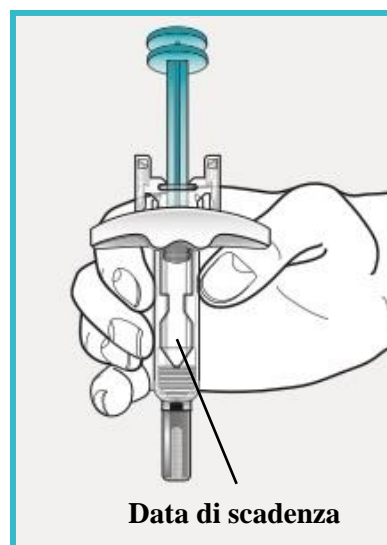
- **Non** la utilizzi se la data di scadenza è stata superata.

Controlli la siringa preriempita per escludere eventuali danni.

- **Non** la utilizzi se è danneggiata.

Controlli il liquido attraverso la finestra di osservazione.

- Il liquido deve essere trasparente, da incolore a leggermente giallo.
- **Non** la utilizzi se nota che il liquido è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle visibili.
- È normale vedere delle piccole bolle d'aria nel liquido. **Non** cerchi di rimuovere le bolle d'aria.



Iniezione di Saphnelo

Passaggio 4 – Scelta del sito di iniezione

Lei o la persona che la assiste può effettuare l'iniezione nella parte anteriore della coscia o nella parte inferiore della pancia (addome).

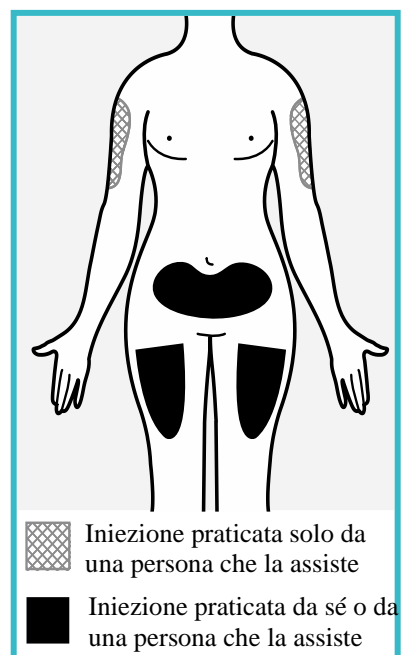
Una persona che la assiste può anche praticare l'iniezione nella parte superiore del braccio.



Non si autoinietti in quel sito.

Scelga un sito di iniezione diverso che sia almeno a 3 cm di distanza dal punto dell'ultima iniezione.

Non esegua l'iniezione:

- nell'area che si estende fino a 5 cm intorno all'ombelico;
- dove la pelle è arrossata, sensibile, dolente, contusa, squamosa o indurita;
- su pelle cicatrizzata, danneggiata, dal colore più chiaro o tatuata;
- attraverso gli abiti.



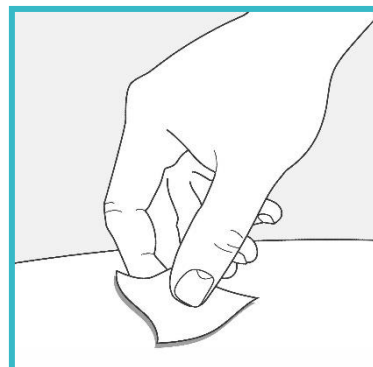
-  Iniezione praticata solo da una persona che la assiste
-  Iniezione praticata da sé o da una persona che la assiste

Passaggio 5 – Lavaggio delle mani e disinfezione del sito di iniezione

Si lavi bene le mani con acqua e sapone.

Disinfetti il sito di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol oppure con acqua e sapone. Lasci asciugare il sito all'aria.

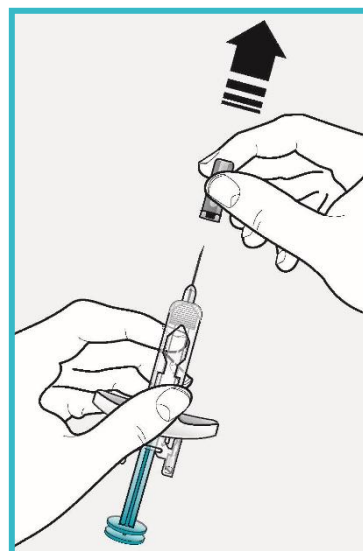
- **Non** tocchi nuovamente il sito di iniezione pulito né vi soffi sopra prima di eseguire l'iniezione.



Passaggio 6 – Rimozione del cappuccio copriago

Tenga il corpo della siringa preriempita con 1 mano e sfili con attenzione il cappuccio copriago verticalmente con l'altra mano.

- **Non** ruoti né scuota il cappuccio copriago per sfilarlo.
- **Non** tocchi né tiri lo stantuffo o la testa dello stantuffo mentre sfila il cappuccio copriago.
- Potrebbe notare una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Ciò è normale.
- **Non** rimetta il cappuccio sull'ago. Metta da parte il cappuccio copriago per gettarlo nei rifiuti in un secondo momento.
- **Non** tocchi l'ago ed eviti di fargli toccare qualsiasi superficie.
- **Non** la utilizzi se l'ago è danneggiato o sporco.



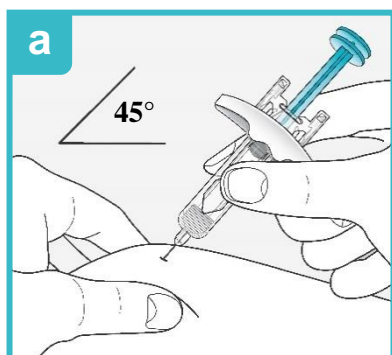
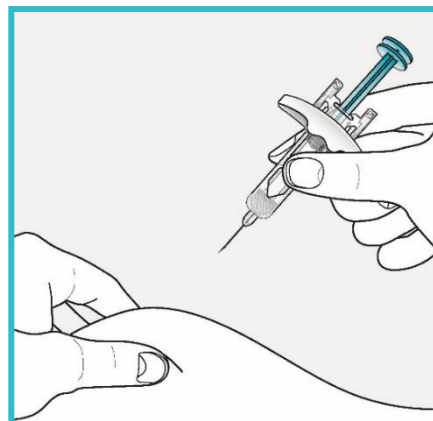
Procedere subito al Passaggio 7 dopo aver sfilato il cappuccio copriago.

Passaggio 7 – Iniezione di Saphnelo

Tenga la siringa preriempita di Saphnelo in 1 mano come mostrato. Utilizzi l'altra mano per pizzicare delicatamente e tenere tra le dita il sito di iniezione pulito.

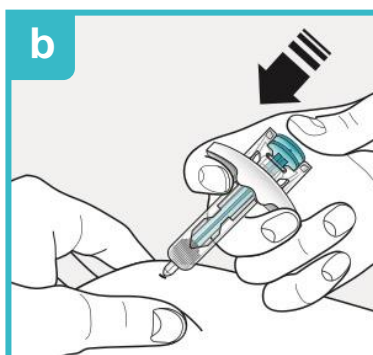
- **Non** prema sulla testa dello stantuffo fino a quando l'ago non è inserito nella pelle.
- **Non** tiri mai indietro la testa dello stantuffo.

Inietti mediante la siringa preriempita seguendo i passaggi indicati nelle figure **a**, **b** e **c**.

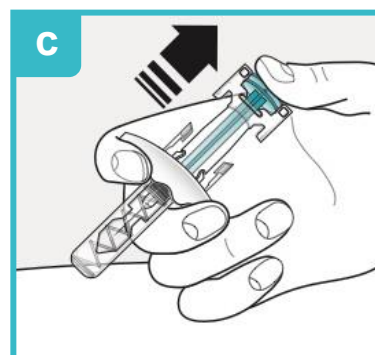


Inserisca interamente l'ago nella pelle pizzicata a un angolo di 45 gradi.

Non riposizioni la siringa preriempita dopo aver inserito l'ago nella pelle.



Spinga lo stantuffo fino in fondo col pollice. Per assicurarsi di iniettare tutto il medicinale e attivare la protezione dell'ago, continui a premere con decisione sullo stantuffo fino a quando non è completamente abbassato fino in fondo.



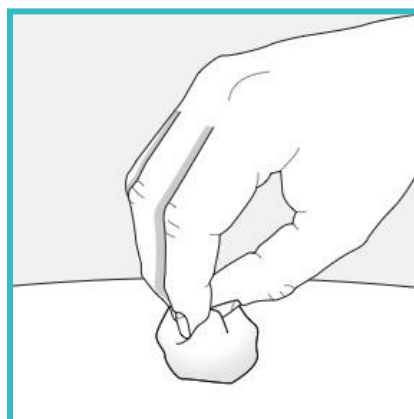
Rilasci lentamente lo stantuffo fino a quando la protezione dell'ago non ricopre l'ago. Se l'ago non è coperto, getti immediatamente (smaltisca) la siringa con cautela (vedere il Passaggio 9).

Passaggio 8 – Controllo del sito di iniezione

Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido nel sito di iniezione. Ciò è normale.

Se necessario, prema un batuffolo di cotone o una garza sull'area e applichi un piccolo cerotto.

- **Non** strofini il sito di iniezione.

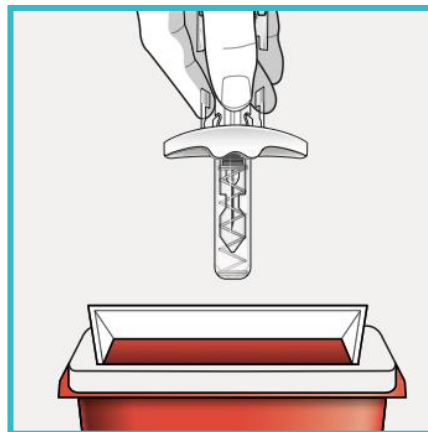


Passaggio 9 – Eliminazione (smaltimento) della siringa preriempita di Saphnelo usata

Ogni siringa preriempita contiene 1 dose singola di Saphnelo e **non può essere riutilizzata. Non** rimetta il cappuccio sull'ago.

Metta la siringa preriempita di Saphnelo usata in un **contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti** immediatamente dopo l'uso.

Non getti via (smaltisca) la siringa preriempita di Saphnelo nei rifiuti domestici.



Linee guida per lo smaltimento

Smaltisca il contenitore pieno secondo le istruzioni ricevute dall' operatore sanitario o farmacista.

Non smaltire il contenitore usato per lo smaltimento di materiali taglienti nei rifiuti domestici, a meno che le linee guida comunitarie non lo consentano.

Non riciclare il contenitore usato per lo smaltimento di materiali taglienti.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita 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, all'infermiere o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

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** (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 ridurre il numero di riacutizzazioni. Se sta assumendo medicinali chiamati “corticosteroidi orali”, l'uso di Saphnelo può anche consentire

al 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 "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- se ritiene di avere un'infezione o se manifesta sintomi di **un'infezione** (vedere di seguito alla voce "Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi").
- 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 ricevuto di recente una vaccinazione (vaccino) o ha intenzione di riceverne 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 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.

Attenzione a segni di reazioni allergiche e infezioni gravi

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).

Ogni volta che riceve una nuova confezione di Saphnelo

- Scriva il nome e il numero di lotto indicato sulla scatola esterna e sull'etichetta della penna preriempita e conservi queste informazioni in un luogo sicuro. Potrebbe dover fornire queste informazioni in futuro.

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 pazienti di questa fascia 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 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.

Saphnelo contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,4 mg di polisorbato 80 (E 433) in ogni penna preriempita, equivalenti a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Saphnelo

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

La **dose raccomandata** è 120 mg una volta alla settimana. Saphnelo viene somministrato come iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea).

Il medico o l'infermiere deciderà se è in grado di somministrarsi il medicinale da solo o se può farlo la persona che la assiste.

Prima di iniettare Saphnelo

- Il medico o l'infermiere deve insegnare a lei o insegnare alla persona che la assiste come usare la penna preriempita di Saphnelo correttamente.
- **Leggere attentamente le "Istruzioni per l'uso".** Lo faccia ogni volta che riceve una nuova confezione. Potrebbero esserci nuove informazioni.
-

Se lei o la persona che la assiste ha delle domande, consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Se usa più Saphnelo di quanto deve

Se ha usato più Saphnelo di quanto deve, consulti immediatamente il medico.

Se dimentica di usare Saphnelo

- Se salta la dose di Saphnelo, inietti una dose non appena se ne ricorda. Quindi continui con la dose settimanale in base al nuovo giorno in cui è stato somministrato Saphnelo o all'orario regolarmente programmato, purché siano trascorsi almeno 3 giorni tra le dosi.
- Se non è sicuro di quando fare l'iniezione, chieda al medico, all'infermiere o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Saphnelo

- Non interrompa l'uso di Saphnelo senza discuterne con il medico.
- 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, all'infermiere o al farmacista.

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*)

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta 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).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare, agitare o esporre al calore.

Se necessario, una scatola non aperta può essere conservata a temperatura ambiente (20 C – 25 °C) per un massimo di 7 giorni. Dopo essere stata estratta dal frigorifero e aver raggiunto la temperatura ambiente (20 C – 25 °C), la penna preriempita di Saphnelo deve essere utilizzata entro 7 giorni o essere gettata (eliminata).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Saphnelo

- Il **principio attivo** è anifrolumab. Ogni penna preriempita contiene 120 mg di anifrolumab.
- Gli **altri componenti** sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, lisina cloridrato, trealosio diidrato, polisorbato 80 (E 433) (vedere paragrafo 2 “Saphnelo contiene polisorbato”) e acqua per iniezioni.

Descrizione dell'aspetto di Saphnelo e contenuto della confezione

- Saphnelo è una soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al giallo.
- Saphnelo è disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita.

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

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
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

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

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso

Saphnelo 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita anifrolumab

Queste “Istruzioni per l'uso” contengono informazioni su come eseguire l'iniezione utilizzando la penna preriempita di Saphnelo.

Legga queste “Istruzioni per l'uso” prima di iniziare a utilizzare la penna preriempita di Saphnelo e ogni volta che riceve una nuova penna. Potrebbero esservi nuove informazioni.

Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con l'operatore sanitario in merito alle condizioni mediche o al trattamento.

L'operatore sanitario deve mostrare a lei o alla persona che la assiste come utilizzare la penna preriempita di Saphnelo nel modo corretto. Se lei o la persona che la assiste ha domande, consulti l'operatore sanitario. La penna preriempita di Saphnelo deve essere usata solo sotto la pelle (per via sottocutanea).

Importanti informazioni e avvertenze sulla conservazione

- **Conservi la penna preriempita di Saphnelo in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C nella confezione originale fino al momento dell'uso.** Se necessario, una confezione chiusa può essere conservata a una temperatura ambiente compresa tra 20 °C e 25 °C per un massimo di 7 giorni.
- Conservi la penna preriempita di Saphnelo nella confezione originale per proteggerla dalla luce.
- Ogni penna preriempita di Saphnelo contiene 1 dose destinata a un unico utilizzo. **Non** condivida la penna preriempita di Saphnelo con altre persone.

Non usi la penna preriempita di Saphnelo se:

- è stata congelata o esposta al calore;
- è caduta, è danneggiata o appare manomessa.

Non agiti la penna preriempita di Saphnelo.

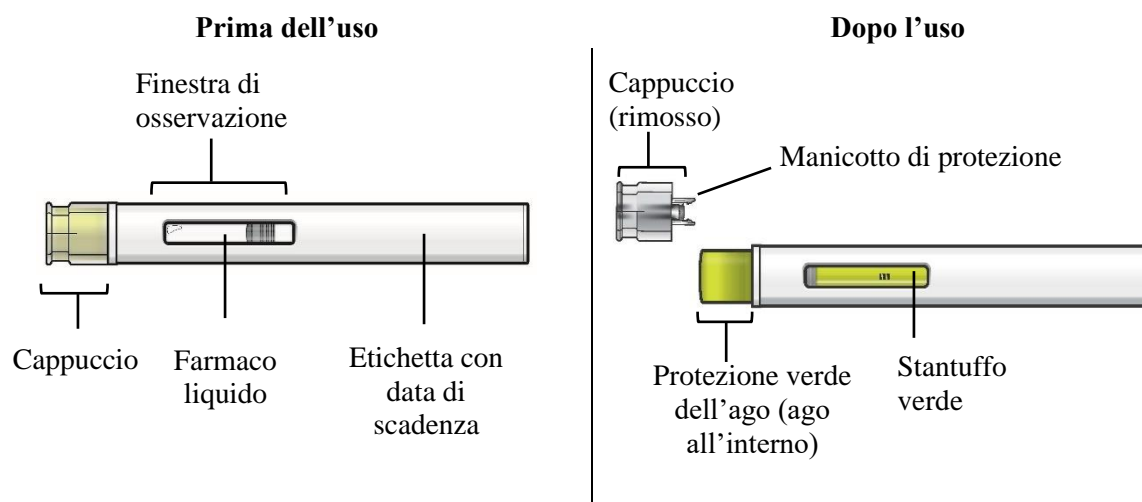
Se si verifica una qualsiasi delle situazioni descritte sopra, getti la penna preriempita di Saphnelo in un contenitore per lo smaltimento resistente alle perforazioni (per oggetti taglienti) e usi una nuova penna preriempita di Saphnelo.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Componenti della penna preriempita di Saphnelo

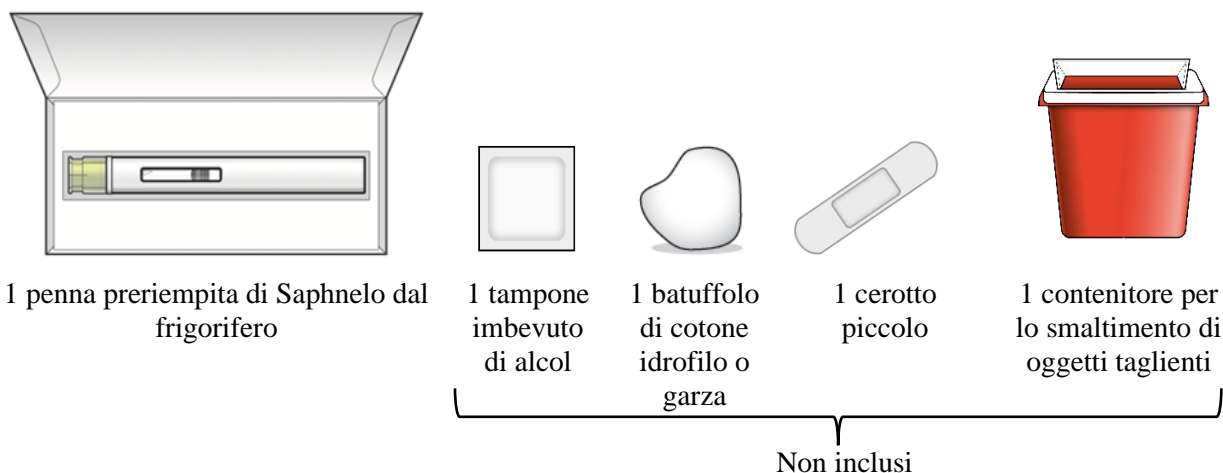
Non rimuova il cappuccio fino a subito prima di praticare l'iniezione di Saphnelo.

Non tocchi la protezione verde dell'ago.



Preparazione all'iniezione con la penna preriempita di Saphnelo

Passaggio 1 – Raccolta dei materiali per l'iniezione



Vedere il Passaggio 10 per le istruzioni su come gettare via (smaltire) in modo sicuro la penna preriempita di Saphnelo usata.

Passaggio 2 – Ispezione della confezione e attesa di 60 minuti

Scelga una superficie di lavoro piana, pulita e ben illuminata, come un tavolo.

Controlli la data di scadenza (Scad) sulla confezione.

- **Non** la utilizzi se la data di scadenza è stata superata. Verifichi che la confezione non sia danneggiata.
- **Non** la utilizzi se la confezione appare danneggiata.

Lasci che la penna preriempita di Saphnelo raggiunga la temperatura ambiente per 60 minuti prima dell'iniezione.

- Conservi la penna preriempita di Saphnelo nella confezione originale per proteggerla dalla luce.
- **Non** riscaldi la penna preriempita di Saphnelo in altri modi. Per esempio, **non** la riscaldi in forno a microonde, in acqua calda, alla luce solare diretta o in prossimità di altre fonti di calore.



Passaggio 3 – Estrazione di Saphnelo dalla confezione e ispezione

Apra la confezione ed estraiga la penna preriempita di Saphnelo prendendola delicatamente dalla parte centrale.

Controlli la data di scadenza sulla penna preriempita di Saphnelo.

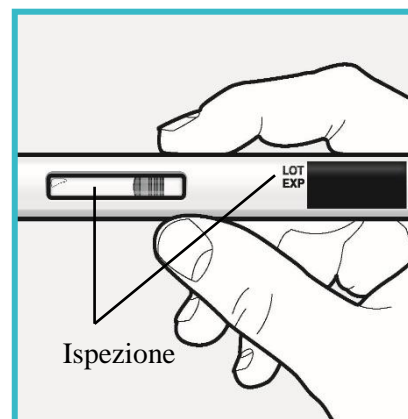
- **Non** la utilizzi se la data di scadenza è stata superata.

Controlli la penna preriempita di Saphnelo per escludere eventuali danni.

- **Non** la utilizzi se è danneggiata.

Controlli il liquido attraverso la finestra di osservazione.

- Il liquido deve essere trasparente, da incolore a leggermente giallo.
- **Non** la utilizzi se nota che il liquido è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle visibili.
- È normale vedere delle piccole bolle d'aria nel liquido.
Non cerchi di rimuovere le bolle d'aria.



Iniezione di Saphnelo

Passaggio 4 – Scelta del sito di iniezione

Lei o la persona che la assiste può effettuare l'iniezione nella parte anteriore della coscia o nella parte inferiore della pancia (addome).

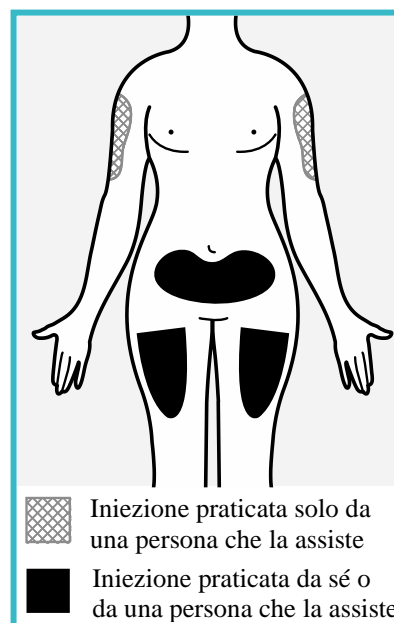
Una persona che la assiste può anche praticare l'iniezione nella parte superiore del braccio.

Non si autoinietti in quel sito.

Scelga un sito di iniezione diverso che sia almeno a 3 cm di distanza dal punto dell'ultima iniezione.

Non esegua l'iniezione:

- nell'area che si estende fino a 5 cm intorno all'ombelico;
- dove la pelle è arrossata, sensibile, dolente, contusa, squamosa o indurita;
- su pelle cicatrizzata, danneggiata, dal colore più chiaro o tatuata;
- attraverso gli abiti.

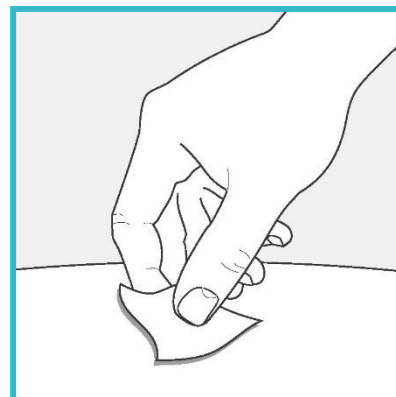


Passaggio 5 – Lavaggio delle mani e disinfezione del sito di iniezione

Si lavi bene le mani con acqua e sapone.

Disinfetti il sito di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol oppure con acqua e sapone. Lasci asciugare il sito all'aria.

- **Non** tocchi nuovamente il sito di iniezione pulito né vi soffi sopra prima di eseguire l'iniezione.



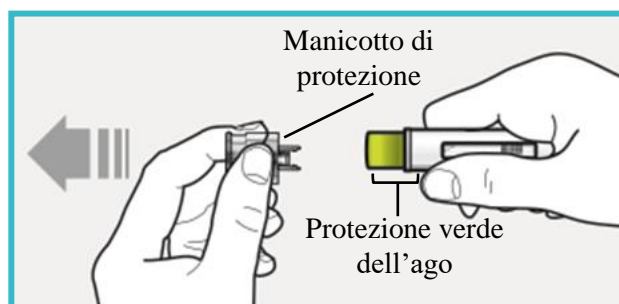
Passaggio 6 – Rimozione del cappuccio

Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione.

Sfili il cappuccio.

- La penna preriempita di Saphnelo è ora sbloccata e pronta per l'iniezione.
- **Non** tocchi la protezione verde dell'ago o l'ago all'interno.
- **Non** rimetta il cappuccio alla penna preriempita di Saphnelo. Ciò potrebbe far uscire il farmaco troppo presto o danneggiare la penna preriempita.

Procedere subito al Passaggio 7 dopo aver rimosso il cappuccio.



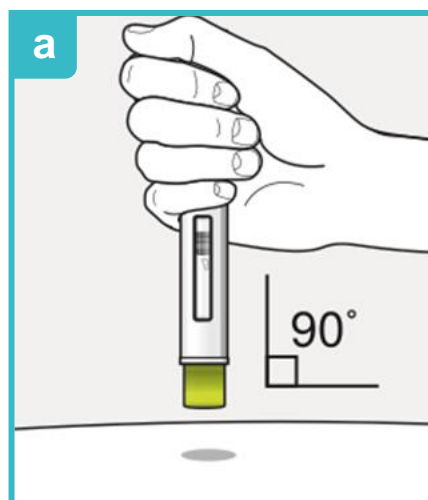
Passaggio 7 – Iniezione di Saphnelo

Inietti mediante la penna preriempita di Saphnelo seguendo i passaggi indicati nelle figure **a**, **b**, **c** e **d**.

Per somministrare una dose completa, **tenga premuta la penna preriempita di Saphnelo per circa 15 secondi** fino a quando lo stantuffo verde riempie la finestra di osservazione.

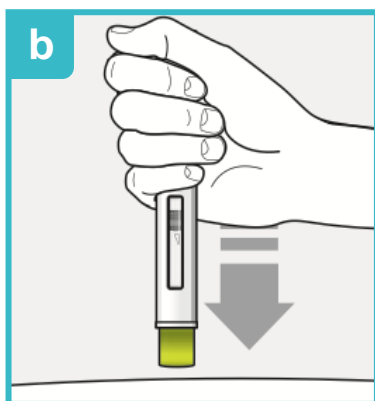
Potrebbe sentire un **primo “clie”** all’inizio dell’iniezione e un **secondo “clie”** alla fine dell’iniezione.

Non sposti né cambi la posizione della penna preriempita una volta iniziata l’iniezione.



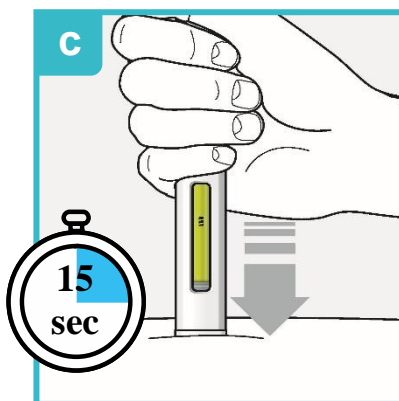
Posizionare la penna preriempita di Saphnelo.

- Appoggi la protezione verde dell’ago in piano rispetto alla pelle (angolo di 90 gradi).
- Si assicuri di poter vedere la finestra di osservazione.



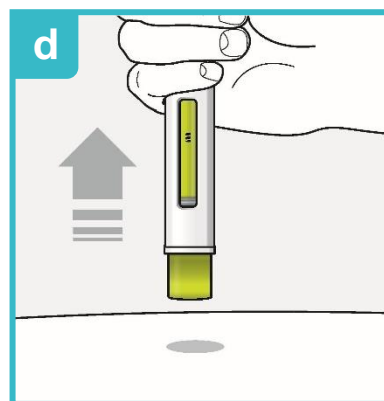
Premere con decisione e tenere premuto contro la pelle.

- Potrebbe sentire subito il **primo “clie”**. Questo indica che l’iniezione è iniziata.
- Lo stantuffo verde si sposta verso il basso nella finestra di osservazione.



Tenere saldamente premuto per circa 15 secondi.

- Lo stantuffo verde riempirà la finestra di osservazione.
- Potrebbe sentire il **secondo “clie”** alla fine dell’iniezione.



Dopo aver completato l’iniezione, sollevare la penna preriempita di Saphnelo mantenendola dritta.

- La protezione verde dell’ago scivolerà verso il basso e si bloccherà in posizione sopra l’ago.

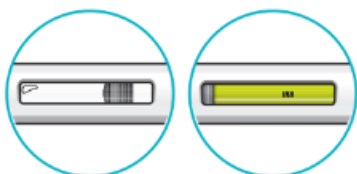
Passaggio 8 – Controllo della finestra di osservazione

Controlli la finestra di osservazione per accertarsi che tutto il medicinale sia stato iniettato.

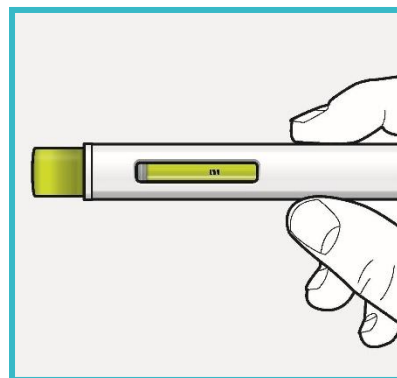
Se lo stantuffo verde non riempisse la finestra di osservazione, potrebbe non aver ricevuto la dose completa.

- Se ciò dovesse accadere o se ha qualsiasi altro dubbio, contatti l'operatore sanitario.

Prima
dell'iniezione



Dopo
l'iniezione

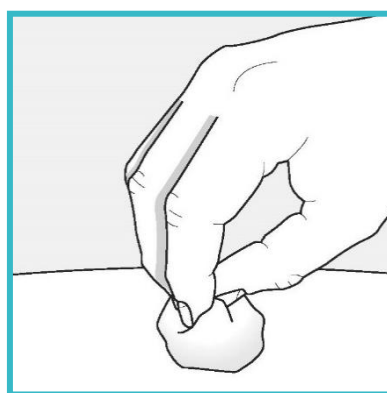


Passaggio 9 – Controllo del sito di iniezione

Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido nel sito di iniezione. Ciò è normale.

Se necessario, preme un batuffolo di cotone o una garza sull'area e applichi un piccolo cerotto.

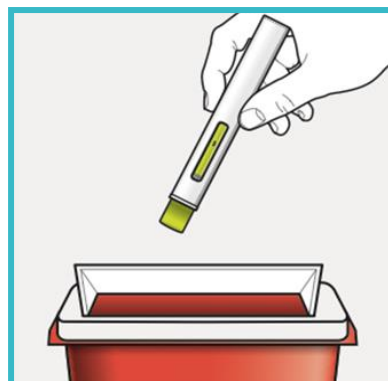
- **Non** strofini il sito di iniezione.



Passaggio 10 – Eliminazione (smaltimento) della penna preriempita di Saphnelo usata

Metta la penna preriempita di Saphnelo usata in un **contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti** immediatamente dopo l'uso.

Non getti via (smaltisca) la penna preriempita di Saphnelo nei rifiuti domestici.



Linee guida per lo smaltimento

Smaltisca il contenitore pieno secondo le istruzioni ricevute dall'operatore sanitario o farmacista.

Non smaltire il contenitore usato per lo smaltimento di materiali taglienti nei rifiuti domestici, a meno che le linee guida comunitarie non lo consentano.

Non riciclare il contenitore usato per lo smaltimento di materiali taglienti.