

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

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

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

Dose esquecida

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

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose. Existe informação limitada em indivíduos com idade ≥ 65 anos (n=33); não existem dados disponíveis em doentes com mais de 75 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Para via intravenosa.

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

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

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

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

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

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

Transição entre vias de administração

Se um doente transitar de administração subcutânea para administração intravenosa, a primeira perfusão intravenosa deve ser administrada aproximadamente 3 a 4 semanas após a última dose subcutânea.

Se um doente transitar de administração intravenosa para administração subcutânea, a primeira injeção subcutânea deve ser administrada aproximadamente 2 semanas após a última dose intravenosa.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Grupos de doentes excluídos de estudos clínicos

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

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

Hipersensibilidade

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

Nos ensaios clínicos intravenosos e subcutâneos com duração de tratamento de 52 semanas, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade grave (incluindo angioedema) em 0,5% dos doentes a receber anifrolumab.

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

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

Infeções

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

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

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

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

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

Imunização

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

As respostas imunitárias a vacinas não vivas foram avaliadas num pequeno número de doentes (ver secção 4.5).

Neoplasias

Desconhece-se o impacto do tratamento com anifrolumab no desenvolvimento potencial de neoplasias. Não foram realizados estudos em doentes com história de neoplasias; no entanto, os doentes com cancro cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com cancro do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados foram elegíveis para recrutamento nos ensaios clínicos de LES.

Nos ensaios clínicos intravenosos e subcutâneos com duração de tratamento de 52 semanas, foi notificada neoplasia maligna (incluindo cancro da pele não melanoma) para 1,1% dos doentes a receber anifrolumab em comparação com 0,5% dos doentes a receber placebo (taxa de incidência ajustada à exposição) [EAIR]: 1,1 e 0,5 acontecimentos por 100 doentes ano [DA], respetivamente). Foram observadas neoplasias, excluindo cancro da pele não melanoma em 0,5% e 0,5% dos doentes a receber anifrolumab e placebo, respetivamente. Em doentes a receber anifrolumab, cancro da mama e carcinoma das células escamosas foram neoplasias observadas em mais do que um doente.

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

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 (E 433) em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

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

Resposta imunitária

Vacinas não vivas

A resposta imunitária à vacina não viva contra a gripe sazonal foi avaliada num pequeno número de doentes adultos com LES moderado a grave num estudo exploratório. As respostas de anticorpos humorais induzidas pela vacinação contra o vírus da gripe sazonal foram numericamente comparáveis entre os doentes que receberam anifrolumab para além do tratamento padrão e os que receberam apenas o tratamento padrão.

Vacinas vivas

A utilização simultânea de anifrolumab com vacinas vivas e vivas atenuadas não foi estudada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

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

Fertilidade

Não existem dados sobre fertilidade em humanos.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com anifrolumab foram infeção das vias respiratórias superiores (31%), bronquite (10%), reação relacionada com a perfusão (9,4%) e herpes zóster (6,0%). A reação adversa grave mais frequente foi herpes zóster (0,4%).

Lista tabelada de reações adversas

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

Tabela 1 Reações adversas

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

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

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

‡ Aplica-se apenas à via de administração por perfusão intravenosa.

Segurança a longo prazo

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de Fase III intravenosos) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de extensão a longo prazo (LTE) aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo durante mais 3 anos (ver secção 5.1). O perfil global de segurança a longo prazo de anifrolumab intravenoso foi consistente com os ensaios de 52 semanas.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência das reações de hipersensibilidade foi de 2,5% no grupo anifrolumab e de 0,5% no grupo placebo. As reações de hipersensibilidade foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada. Um acontecimento de hipersensibilidade no ensaio subcutâneo levou à descontinuação de anifrolumab.

Nos ensaios clínicos intravenosos com uma duração de tratamento de 52 semanas, todas as reações de hipersensibilidade foram notificadas nas primeiras 6 perfusões. Foi notificada uma reação adversa grave de hipersensibilidade durante a primeira perfusão do doente; o doente continuou a receber anifrolumab com medicação prévia administrada nas perfusões subsequentes.

No programa de desenvolvimento de LES, foi notificada reação anafilática num doente, que ocorreu após a administração intravenosa de 150 mg de anifrolumab, o doente foi tratado e recuperou (ver secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência de reações relacionadas com a perfusão foi de 9,4% no grupo anifrolumab e de 7,1% no grupo placebo. As reações relacionadas com a perfusão foram de intensidade ligeira ou moderada (os sintomas mais frequentes foram cefaleia, náuseas, vômitos, fadiga e tonturas); nenhum deles foi grave e nenhum levou a descontinuação de anifrolumab. As reações relacionadas com a perfusão foram mais frequentes no início do tratamento, na primeira e segunda perfusões, com menos notificações nas perfusões subsequentes.

Infeções respiratórias

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, as taxas de incidência de anifrolumab em comparação com placebo foram: infecção das vias respiratórias superiores (30,9% vs 20,3%), bronquite (10,2% vs 5,2%) e infecção das vias respiratórias (3,0% vs 1,4%). As infecções foram predominantemente não graves, com intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se sem descontinuação da terapêutica com anifrolumab (ver secção 4.4).

Herpes zóster

Nos ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência de infecções por herpes zóster foi de 6,0% no grupo anifrolumab e de 1,4% no grupo placebo (ver secção 4.4). O tempo médio até ao início da infecção nos doentes a receber anifrolumab foi de 129 dias (intervalo de 2-351 dias).

No LTE (administração intravenosa), as taxas de incidência diminuíram ao longo do tempo.

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

Imunogenicidade

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

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

Em doentes com níveis baixos de complemento (C3 e C4), foram observados aumentos dos níveis de complemento em doentes a receber anifrolumab 300 mg até à Semana 52.

Eficácia clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

Os dados demográficos dos doentes foram geralmente semelhantes em ambos os ensaios; a idade mediana foi de 41,3 e 42,1 anos (intervalo 18-69), 4,4% e 1,7% tinham ≥ 65 anos idade, 92% e 93% eram do género feminino, 71% e 60% eram Caucasionos, 14% e 12% eram de raça negra/Afro-americanos e 5% e 17% eram Asiáticos, nos Ensaios 1 e 2, respetivamente. Em ambos os ensaios, 72% dos doentes tinham elevada atividade da doença (pontuação SLEDAI-2K ≥ 10). Nos Ensaios 1 e 2 respetivamente, 48% e 49% tinham doença grave (BILAG A) em pelo menos 1 sistema de órgãos e 46% e 47% dos doentes tinham doença moderada (BILAG B) em pelo menos 2 sistemas de órgãos. Os sistemas de órgãos afetados mais frequentemente (BILAG A ou B no início do estudo) foram os sistemas mucocutâneo (Ensaio 1: 87%, Ensaio 2: 85%) e musculoesquelético (Ensaio 1: 89%, Ensaio 2: 88%).

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

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

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

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

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

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

Todos os doentes receberam terapêutica padrão.

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

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

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

Extensão a longo prazo

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de alimentação) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de LTE de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo. Os doentes que receberam anifrolumab, quer 150 mg ou 300 mg, nos Ensaios 1 e 2 receberam 300 mg de anifrolumab no LTE. Os doentes que receberam placebo nos Ensaios 1 e 2 foram aleatorizados novamente 1:1 para receber 300 mg de anifrolumab ou placebo, resultando numa proporção aproximada de 300 mg de anifrolumab: placebo de 4:1 no LTE.

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de anifrolumab foi estudada em doentes adultos com LES após doses intravenosas variando de 100 a 1000 mg, administradas uma vez a cada 4 semanas e doses subcutâneas semanais de 120 mg, e em voluntários saudáveis após uma dose única intravenosa ou subcutânea.

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

Absorção

Anifrolumab é administrado por perfusão intravenosa.

Distribuição

Com base na análise PK populacional, os volumes de distribuição central e periférica estimados para anifrolumab foram de 3,48 l e 1,72 l, respetivamente para um doente com 68 kg.

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

A partir da modelação PK populacional, a depuração (CL) sistémica típica estimada foi de 0,146 l/dia. Após observações a longo prazo, constatou-se que a depuração de anifrolumab é estável nos 2 até 4 anos de tratamento.

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

Populações Especiais

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

Doentes idosos

Com base na análise PK populacional, a idade (intervalo de 18 e 70 anos) não teve impacto na depuração de anifrolumab; o conjunto de dados PK da população incluiu 33 (3%) doentes com idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

Interações

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não clínicos

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

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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

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

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, realizado em macacos cinomolgos, houve um aumento na incidência de perda embriofetal; a incidência desses resultados estava dentro dos valores de controlo históricos e não foram estatisticamente significativos. Não é conhecida a relevância desses resultados para os humanos. Não foram observados efeitos de desenvolvimento materno ou pós-natal para exposições até aproximadamente 28 vezes a dose humana máxima recomendada [MRHD] com base na AUC. Não se pode excluir um efeito potencial de anifrolumab na conceção e implantação com base nos dados disponíveis.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados diretamente em estudos em animais. No estudo de dose repetida de 9 meses, não houve efeitos adversos relacionados com anifrolumab nas medidas indiretas de fertilidade masculina ou feminina, com base na análise de sémen, estadiamento de espermatogénese, ciclo menstrual, peso dos órgãos e resultados histopatológicos nos órgãos reprodutores, em macacos cinomolgos em aproximadamente 58 vezes a MRHD intravenosa e 52 vezes a MRHD subcutânea, com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Cloridrato de lisina
Trealose di-hidratada
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Solução diluída para perfusão

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

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis fechado

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

Solução diluída para perfusão

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Preparação da solução

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

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/001

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

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saphnelo 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Saphnelo 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab* em 0,8 ml.

Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab* em 0,8 ml.

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada seringa pré-cheia/caneta pré-cheia contém 0,4 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Um doente pode autoinjetar-se ou o cuidador do doente pode administrar Saphnelo via subcutânea após o profissional de saúde determinar que é adequado. O profissional de saúde deve disponibilizar formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, de acordo com as “Instruções de Utilização”, e educação sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4).

Posologia

A dose recomendada é de 120 mg, administrada por injeção subcutânea a cada semana.

Dose esquecida

Se uma dose subcutânea for esquecida, instruir o doente para administrar Saphnelo assim que se lembrar. Posteriormente, o doente pode iniciar um novo esquema semanal a partir do dia em que a dose esquecida foi administrada ou retomar a dosagem no seu dia habitual de administração, desde que seja mantido um intervalo mínimo de 3 dias entre as injeções.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose. Existe informação limitada em indivíduos com idade ≥ 65 anos ($n=33$); não existem dados disponíveis em doentes com mais de 75 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Para via subcutânea.

Saphnelo é administrado por injeção subcutânea na coxa ou abdómen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo. Se um profissional de saúde ou um cuidador administrar a injeção, também pode ser utilizada a parte superior do braço. Não deve ser injetado em áreas onde a pele está sensível, ferida, eritematosa ou endurecida. Quando injetar na mesma região, os doentes devem ser aconselhados a utilizar um local de injeção que esteja a pelo menos a 3 cm de distância do local da última injeção.

As instruções completas para a administração subcutânea de Saphnelo numa seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia são fornecidas nas “Instruções de Utilização”.

Transição entre vias de administração

Se um doente transitar de administração intravenosa para administração subcutânea, a primeira injeção subcutânea deve ser administrada aproximadamente 2 semanas após a última dose intravenosa.

Se um doente transitar de administração subcutânea para administração intravenosa, a primeira perfusão intravenosa deve ser administrada aproximadamente 3 a 4 semanas após a última dose subcutânea.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Grupos de doentes excluídos de estudos clínicos

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

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

Hipersensibilidade

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

Nos ensaios clínicos intravenosos e subcutâneos com duração de tratamento de 52 semanas, foram notificados acontecimentos de hipersensibilidade grave (incluindo angioedema) em 0,5% dos doentes a receber anifrolumab.

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade (por ex., anafilaxia), a administração de anifrolumab deve ser interrompida imediatamente e iniciada terapêutica de suporte adequada.

Infeções

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

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

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

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

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

Imunização

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

As respostas imunitárias a vacinas não vivas foram avaliadas num pequeno número de doentes (ver secção 4.5).

Neoplasias

Desconhece-se o impacto do tratamento com anifrolumab no desenvolvimento potencial de neoplasias. Não foram realizados estudos em doentes com história de neoplasias; no entanto, os doentes com cancro cutâneo basocelular ou das células escamosas ou com cancro do colo do útero, que tenham sido completamente excisados cirurgicamente ou adequadamente tratados foram elegíveis para recrutamento nos ensaios clínicos de LES.

Nos ensaios clínicos intravenosos e subcutâneos com duração de tratamento de 52 semanas, foi notificada neoplasia maligna (incluindo cancro da pele não melanoma) para 1,1% dos doentes a receber anifrolumab em comparação com 0,5% dos doentes a receber placebo (taxa de incidência ajustada à exposição) [EAIR]: 1,1 e 0,5 acontecimentos por 100 doentes ano [DA], respetivamente). Foram observadas neoplasias, excluindo cancro da pele não melanoma em 0,5% e 0,5% dos doentes a receber anifrolumab e placebo, respetivamente. Em doentes a receber anifrolumab, cancro da mama e carcinoma das células escamosas foram neoplasias observadas em mais do que um doente.

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

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E 433) em cada seringa pré-cheia/caneta pré-cheia, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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

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

Resposta imunitária

Vacinas não vivas

A resposta imunitária à vacina não viva contra a gripe sazonal foi avaliada num pequeno número de doentes adultos com LES moderado a grave num estudo exploratório. As respostas de anticorpos humorais induzidas pela vacinação contra o vírus da gripe sazonal foram numericamente comparáveis entre os doentes que receberam anifrolumab para além do tratamento padrão e os que receberam apenas o tratamento padrão.

Vacinas vivas

A utilização simultânea de anifrolumab com vacinas vivas e vivas atenuadas não foi estudada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

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

Fertilidade

Não existem dados sobre fertilidade em humanos.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com anifrolumab foram infeção das vias respiratórias superiores (31%), bronquite (10%), reação relacionada com a perfusão (9,4%) e herpes zóster (6,0%). A reação adversa grave mais frequente foi herpes zóster (0,4%).

Lista tabelada de reações adversas

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

Tabela 1 Reações adversas

CSO MedDRA	Termo Preferencial MedDRA	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores*	Muito frequente
	Bronquite*	Muito frequente
	Herpes zóster	Frequente
	Infeção das vias respiratórias*	Frequente

CSO MedDRA	Termo Preferencial MedDRA	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente
	Reação anafilática	Pouco frequente [§]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Desconhecida
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação associada a perfusão [‡]	Frequente

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

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

‡ Aplica-se apenas à via de administração por perfusão intravenosa.

Segurança a longo prazo:

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de Fase III intravenosos) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de extensão a longo prazo (LTE) aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo durante mais 3 anos (ver secção 5.1). O perfil global de segurança a longo prazo de anifrolumab intravenoso foi consistente com os ensaios de 52 semanas.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência das reações de hipersensibilidade foi de 2,5% no grupo anifrolumab e de 0,5% no grupo placebo. As reações de hipersensibilidade foram predominantemente de intensidade ligeira a moderada. Um acontecimento de hipersensibilidade no ensaio subcutâneo levou à descontinuação de anifrolumab.

Nos ensaios clínicos intravenosos com uma duração de tratamento de 52 semanas, todas as reações de hipersensibilidade foram notificadas nas primeiras 6 perfusões. Foi notificada uma reação adversa grave de hipersensibilidade durante a primeira perfusão do doente; o doente continuou a receber anifrolumab com medicação prévia administrada nas perfusões subsequentes.

No programa de desenvolvimento de LES, foi notificada reação anafilática num doente, que ocorreu após a administração intravenosa de 150 mg de anifrolumab, o doente foi tratado e recuperou (ver secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência de reações relacionadas com a perfusão foi de 9,4% no grupo anifrolumab e de 7,1% no grupo placebo. As reações relacionadas com a perfusão foram de intensidade ligeira ou moderada (os sintomas mais frequentes foram cefaleia, náuseas, vômitos, fadiga e tonturas); nenhum deles foi grave e nenhum levou a descontinuação de anifrolumab. As reações relacionadas com a perfusão foram mais frequentes no início do tratamento, na primeira e segunda perfusões, com menos notificações nas perfusões subsequentes.

Infecções respiratórias

Em ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, as taxas de incidência de anifrolumab em comparação com placebo foram: infecção das vias respiratórias superiores (30,9% vs 20,3%), bronquite (10,2% vs 5,2%) e infecção das vias respiratórias (3,0% vs 1,4%). As infecções foram predominantemente não graves, com intensidade

ligeira ou moderada e resolveram-se sem descontinuação da terapêutica com anifrolumab (ver secção 4.4).

Herpes zóster

Nos ensaios clínicos controlados por via intravenosa e via subcutânea com uma duração de tratamento de 52 semanas, a incidência de infeções por herpes zóster foi de 6,0% no grupo anifrolumab e de 1,4% no grupo placebo (ver secção 4.4). O tempo médio até ao início da infeção nos doentes a receber anifrolumab foi de 129 dias (intervalo de 2-351 dias).

No LTE (administração intravenosa), as taxas de incidência diminuíram ao longo do tempo.

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

Imunogenicidade

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

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

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

No ensaio subcutâneo de Fase III, foram detetados anticorpos antifármaco decorrentes do tratamento em 6 de 107 doentes (5,6%) tratados com anifrolumab durante o período de tratamento de 52 semanas, não tendo sido detetados anticorpos neutralizantes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Anifrolumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa humano, que se liga à subunidade 1 do recetor de interferão tipo I (IFNAR1) com elevada especificidade e afinidade. Esta

ligação inibe a sinalização do IFN tipo I bloqueando deste modo a atividade biológica dos IFNs tipo I. Anifrolumab induz igualmente a internalização do IFNAR1, reduzindo deste modo os níveis de IFNAR1 na superfície celular disponíveis para agrupamento dos recetores. O bloqueio da sinalização do IFN tipo I mediada por recetor inibe a expressão do gene que responde ao IFN, bem como os processos inflamatórios e imunológicos posteriores. A inibição do IFN, tipo I bloqueia a diferenciação das células plasmáticas e normaliza os subgrupos de células T, restaurando o equilíbrio entre a imunidade adaptativa e inata que se encontra desregulado no LES.

Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes adultos com LES, a administração de anifrolumab ≥ 300 mg, por via intravenosa a cada 4 semanas e 120 mg por via subcutânea uma vez por semana, demonstrou neutralização consistente ($\geq 80\%$) de uma assinatura farmacodinâmica (PD) do gene 21 de interferão tipo I no sangue. Esta supressão ocorreu 4 semanas logo após o tratamento e manteve-se ou apresentou supressão adicional durante o período de tratamento de 52 semanas. Após descontinuação de anifrolumab no final do período de tratamento de 52 semanas nos ensaios clínicos de LES, a assinatura PD de IFN tipo I em amostras de sangue voltou aos níveis iniciais entre 8 a 12 semanas.

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

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

Em doentes com níveis baixos de complemento (C3 e C4), foram observados aumentos dos níveis de complemento em doentes a receber anifrolumab 300 mg por via intravenosa até à Semana 52.

Eficácia clínica

Administração intravenosa

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

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

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

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

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

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

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

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

Os dados demográficos dos doentes foram geralmente semelhantes em ambos os ensaios; a idade mediana foi de 41,3 e 42,1 anos (intervalo 18-69), 4,4% e 1,7% tinham ≥ 65 anos idade, 92% e 93% eram do género feminino, 71% e 60% eram Caucasianos, 14% e 12% eram de raça negra/Afro-americanos e 5% e 17% eram Asiáticos, nos Ensaios 1 e 2, respetivamente. Em ambos os ensaios, 72% dos doentes tinham elevada atividade da doença (pontuação SLEDAI-2K ≥ 10). Nos Ensaios 1 e 2 respetivamente, 48% e 49% tinham doença grave (BILAG A) em pelo menos 1 sistema de órgãos e 46% e 47% dos doentes tinham doença moderada (BILAG B) em pelo menos 2 sistemas de órgãos. Os sistemas de órgãos afetados mais frequentemente (BILAG A ou B no início do estudo) foram os sistemas mucocutâneo (Ensaio 1: 87%, Ensaio 2: 85%) e musculoesquelético (Ensaio 1: 89%, Ensaio 2: 88%).

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

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

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

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

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

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

Todos os doentes receberam terapêutica padrão.

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

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

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

Extensão a longo prazo:

Os doentes que completaram os Ensaios 1 e 2 (ensaios de alimentação) até à Semana 52 foram elegíveis para continuar o tratamento de LTE de 3 anos, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo. Os doentes que receberam anifrolumab, quer 150 mg ou 300 mg, nos Ensaios 1 e 2 receberam 300 mg de anifrolumab no LTE. Os doentes que receberam placebo nos Ensaios 1 e 2 foram aleatorizados novamente 1:1 para receber 300 mg de anifrolumab ou placebo, resultando numa proporção aproximada de 300 mg de anifrolumab: placebo de 4:1 no LTE.

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

Administração subcutânea

A segurança e a eficácia de anifrolumab administrado por via subcutânea foram avaliadas num estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, num período de tratamento de 52 semanas. Todos os doentes tinham ≥ 18 anos de idade, foram diagnosticados com LES de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (revisão de 1997) e apresentavam doença moderada a grave, com uma pontuação SLEDAI-2K ≥ 6 pontos, envolvimento ao nível dos órgãos com base na avaliação do BILAG e uma pontuação PGA ≥ 1 , apesar de receberem terapêutica padrão para LES, consistente em um ou qualquer associação de OCS, antimaláricos e/ou imunossuppressores no início do estudo. Os doentes continuaram a receber a sua terapêutica existente para LES em doses estáveis durante o ensaio, com exceção dos OCS (prednisona ou equivalente) onde a redução da dose era um componente do protocolo. Foram excluídos os doentes com nefrite lúpica ativa grave ou lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber 120 mg de anifrolumab ou placebo por injeção subcutânea uma vez por semana.

Foi realizada uma análise interina pré-especificada quando 220 doentes aleatorizados completaram a Semana 52 ou se retiraram do ensaio. Destes, 89% eram do sexo feminino, 78% Caucasionos, 7% Asiáticos e 4% Negros/Afro-americanos. A idade média foi de 43 anos (intervalo: 19-70). No início do estudo, 67% tinham elevada atividade da doença (pontuação SLEDAI-2K ≥ 10), 45% tinham doença grave (BILAG A) em pelo menos 1 sistema de órgãos e 50% tinham doença moderada (BILAG B) em pelo menos 2 sistemas de órgãos. Os sistemas de órgãos mais frequentemente afetados (BILAG A ou B no início do estudo) foram os sistemas musculoesquelético (95%) e mucocutâneo (92%); 2% de envolvimento do domínio cardiorrespiratório e 2% dos órgãos renais. No início do estudo, 95% eram seropositivos para os anticorpos ANA e 40% para os anticorpos anti-dsDNA; 33% dos doentes tinham C3 baixo e 24% C4 baixo. Os antecedentes da terapêutica padrão do LES incluíam OCS (82%; dose média diária (prednisona ou equivalente) 9,8 mg), imunossuppressores (56%) e antimaláricos (80%). Durante as semanas 8-40, os doentes com OCS no início do estudo ≥ 10 mg/dia foram obrigados a reduzir a dose de OCS para $\leq 7,5$ mg/dia, a menos que houvesse agravamento da atividade da doença.

A aleatorização foi estratificada pela pontuação SLEDAI-2K no início do estudo (<10 vs ≥ 10 pontos), dose de OCS no Dia 1 (<10 mg/dia vs ≥ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente) e resultados do teste de assinatura genética do interferão (alto vs baixo).

As análises primárias avaliaram a redução da atividade global da doença, medida pela resposta BICLA na Semana 52. Na análise interina, o anifrolumab 120 mg por administração subcutânea demonstrou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente significativa da atividade global da doença em comparação com o placebo.

Tabela 3 Taxa de resposta BICLA na Semana 52

	Anifrolumab 120 mg	Placebo
Taxa de resposta BICLA		
Taxa de respondedores, % (n/N)*	59,4 (65/109)	43,9 (49/111)
Diferença % (IC 95%)	15,5 (2,3; 28,6)	

	Anifrolumab 120 mg	Placebo
Taxa de resposta BICLA		
<u>Componentes da resposta BICLA[†]</u>		
Melhoria BILAG, n (%)	65 (59,5)	49 (44,1)
Sem agravamento de SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,3)	80 (71,6)
Sem agravamento de PGA, n (%)	81 (74,4)	82 (73,7)

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

Todos os doentes receberam terapêutica padrão.

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

† Os dados em falta foram imputados utilizando imputação múltipla.

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de anifrolumab foi estudada em doentes adultos com LES após doses intravenosas variando de 100 a 1000 mg, administradas uma vez a cada 4 semanas e doses subcutâneas semanais de 120 mg, e em voluntários saudáveis após uma dose única intravenosa ou subcutânea.

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

Absorção

Com base na análise PK populacional, após a administração subcutânea, a biodisponibilidade estimada de anifrolumab foi de aproximadamente 75%. A exposição em estado estacionário foi atingida após aproximadamente 16 semanas de administração subcutânea.

Distribuição

Com base na análise PK populacional, os volumes de distribuição central e periférica estimados para anifrolumab foram de 3,48 l e 1,72 l, respetivamente para um doente com 68 kg.

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

A partir da modelação PK populacional, a depuração (CL) sistémica típica estimada foi de 0,146 l/dia. Após observações a longo prazo, constatou-se que a depuração de anifrolumab é estável nos 2 até 4 anos de tratamento.

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

Populações Especiais

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

Doentes idosos

Com base na análise PK populacional, a idade (intervalo de 18 a 70 anos) não teve impacto na depuração de anifrolumab; o conjunto de dados PK da população incluiu 33 (3%) doentes com idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

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

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

Compromisso hepático

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

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

Interações

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não clínicos

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

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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

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

Toxicidade reprodutiva

Toxicidade de desenvolvimento

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, realizado em macacos cinomolgos, houve um aumento na incidência de perda embriofetal; a incidência desses resultados estava dentro dos valores de controlo históricos e não foram estatisticamente significativos. Não é conhecida a relevância desses resultados para os humanos. Não foram observados efeitos de desenvolvimento materno ou pós-natal para exposições até aproximadamente 28 vezes a dose humana máxima recomendada [MRHD] com base na AUC. Não se pode excluir um efeito potencial de anifrolumab na concepção e implantação com base nos dados disponíveis.

Fertilidade

Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados diretamente em estudos em animais. No estudo de dose repetida de 9 meses, não houve efeitos adversos relacionados com anifrolumab nas medidas indiretas de fertilidade masculina ou feminina, com base na análise de sémen, estadiamento de espermatogénese, ciclo menstrual, peso dos órgãos e resultados histopatológicos nos órgãos reprodutores, em macacos cinomolgos em aproximadamente 58 vezes a MRHD intravenosa e 52 vezes a MRHD subcutânea, com base na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Cloridrato de lisina
Trealose di-hidratada
Polissorbato 80 (E 433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Se necessário, uma embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 7 dias. Assim que a seringa/caneta pré-cheia for retirada do frigorífico e atingir a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C), deve ser utilizada dentro de 7 dias ou ser rejeitada.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Não congelar, agitar ou expor ao calor.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

0,8 ml de solução numa seringa de vidro de tipo I, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27, de 12,7 mm, com uma tampa da agulha e uma rolha-êmbolo de bromobutilo. A seringa pré-cheia é fornecida com uma proteção da agulha, uma haste do êmbolo e um apoio para os dedos.

Embalagem de 1 seringa pré-cheia.

Caneta pré-cheia

0,8 ml de solução numa seringa de vidro de tipo I, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27, de 12,7 mm, coberta com uma tampa da agulha e uma rolha-êmbolo de bromobutilo. A caneta pré-cheia é constituída pela seringa e por um dispositivo de injeção manual, mecânico (com molas).

Embalagem de 1 caneta pré-cheia.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é para utilização única.

1. Retirar a embalagem do frigorífico e deixar a solução injetável atingir a temperatura ambiente durante 60 minutos.
2. Inspeccionar visualmente a solução injetável antes da administração para verificar a presença de partículas e descoloração. Deitar fora a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
3. As instruções completas para a preparação e administração de Saphnelo utilizando a seringa pré-cheia ou a caneta pré-cheia são fornecidas nas “Instruções de Utilização”.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/002 seringa pré-cheia

EU/1/21/1623/003 caneta pré-cheia

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

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (FRASCO PARA INJETÁVEIS)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão
anifrolumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar, agitar ou expor ao calor.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Saphnelo 300 mg concentrado estéril
anifrolumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

AstraZeneca

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (SERINGA PRÉ-CHEIA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Saphnelo 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia
anifrolumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab em 0,8 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar, agitar ou expor ao calor.
Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/002 1 seringa pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

saphnelo 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Saphnelo 120 mg injetável
anifrolumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERIOR (CANETA PRÉ-CHEIA)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Saphnelo 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia
anifrolumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab em 0,8 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar, agitar ou expor ao calor.

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

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

EU/1/21/1623/003

1 caneta pré-cheia

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

saphnelo 120 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA

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

Saphnelo 120 mg injetável
anifrolumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,8 ml

6. OUTROS

AstraZeneca

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Saphnelo 300 mg concentrado para solução para perfusão anifrolumab

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Saphnelo e para que é utilizado

O que é Saphnelo

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

Para que é utilizado Saphnelo

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

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

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

Como funciona Saphnelo

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

Benefícios de utilizar Saphnelo

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

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

Não lhe deve ser administrado Saphnelo

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

Advertências e precauções

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

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

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

Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções

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

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Saphnelo

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

Gravidez e amamentação

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

Gravidez

Desconhece-se se Saphnelo pode prejudicar o seu feto.

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Saphnelo contém polissorbatos

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 (E 433) em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Saphnelo

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

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

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

Parar o tratamento com Saphnelo

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Reações alérgicas graves:

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

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

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

Outros efeitos indesejáveis:

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

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

- infecções no nariz ou garganta
- infecção torácica (*bronquite*)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

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

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

- dor nas articulações (*artralgia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Saphnelo

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Saphnelo

- A **substância ativa** é anifrolumab. Cada frasco para injetáveis contém 300 mg de anifrolumab.
- Os **outros componentes** são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, cloridrato de lisina, trealose di-hidratada, polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 “Saphnelo contém polissorbatos”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Saphnelo e conteúdo da embalagem

- Saphnelo é fornecido como uma solução de concentrado límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.
- Cada embalagem de Saphnelo contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

België/Belgique/Belgien

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

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

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

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

Preparação da solução

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

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

Administração

1. Recomenda-se que a solução para perfusão seja administrada imediatamente após a preparação. Se a solução para perfusão foi guardada no frigorífico, aguardar até que atinja a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) antes da administração.

2. Administrar a solução para perfusão durante 30 minutos através de uma linha de perfusão intravenosa contendo um filtro na linha estéril, de baixa ligação a proteínas de 0,2 a 15 micron ou um filtro adicional.
3. Após terminada a perfusão, o conjunto de perfusão deve ser enxaguado com 25 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de forma a assegurar que foi administrada a totalidade da solução para perfusão.
4. Não administrar concomitantemente outros medicamentos através da mesma linha de perfusão.

Eliminação

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Saphnelo 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia anifrolumab

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

O que contém este folheto

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

1. O que é Saphnelo e para que é utilizado

O que é Saphnelo

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

Para que é utilizado Saphnelo

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

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

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

Como funciona Saphnelo

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

Benefícios de utilizar Saphnelo

Saphnelo pode ajudar a reduzir a atividade da sua doença lúpus e a reduzir o número de crises de lúpus que tem. Se está a tomar medicamentos chamados “corticosteroides orais”, utilizar Saphnelo pode

ainda permitir ao seu médico reduzir a dose diária de corticosteroides orais necessária para controlar o seu lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Saphnelo

Não utilize Saphnelo

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Saphnelo:

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

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

Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções

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

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

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

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

Sempre que receber uma nova embalagem de Saphnelo

- Anote o nome e o número de Lote indicados na embalagem exterior e no rótulo da seringa pré-cheia e guarde esta informação num local seguro. Poderá ser-lhe pedida esta informação no futuro.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Saphnelo

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

Gravidez e amamentação

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

Gravidez

Desconhece-se se Saphnelo pode prejudicar o seu feto.

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Saphnelo contém polissorbatos

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E 433) em cada seringa pré-cheia, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Saphnelo

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por semana. Saphnelo é administrado através de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

O seu médico ou enfermeiro deve decidir se pode autoinjetar o medicamento ou se um cuidador o pode fazer por si.

Antes de injetar Saphnelo

- O seu médico ou enfermeiro deve ensinar-lhe a si ou ao seu cuidador como utilizar a seringa pré-cheia de Saphnelo da forma correta.
- **Leia cuidadosamente as “Instruções de Utilização”.** Faça isto sempre que receber uma nova embalagem. Pode existir informação nova.

Se você ou o seu cuidador tiverem alguma dúvida, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se utilizar mais Saphnelo do que deveria

Se utilizou mais Saphnelo do que deveria, fale imediatamente com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Saphnelo

- Caso se esqueça de administrar a sua dose de Saphnelo, injete uma dose assim que se lembrar. Em seguida, continue com a dosagem semanal com base no novo dia em que Saphnelo foi injetado ou no seu horário habitual, desde que haja pelo menos 3 dias entre as doses.
- Se tem dúvidas sobre quando deve fazer a injeção, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Parar o tratamento com Saphnelo

- Não pare de utilizar Saphnelo sem falar com o seu médico.
- O seu médico decidirá se precisa de parar de utilizar este medicamento.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Reações alérgicas graves:

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

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

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

Outros efeitos indesejáveis:

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeção nos seios nasais ou nos pulmões
- zona (*herpes zóster*) - uma erupção vermelha na pele que pode causar dor e ardor
- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)

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

- dor nas articulações (*artralgia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Saphnelo

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.
Não congelar, agitar ou expor ao calor.

Se necessário, uma embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 7 dias. Assim que a seringa pré-cheia de Saphnelo for retirada do frigorífico e atingir a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C), deve ser utilizada dentro de 7 dias ou deitada fora (rejeitada).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Saphnelo

- A **substância ativa** é anifrolumab. Cada seringa pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab.
- Os **outros componentes** são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, cloridrato de lisina, trealose di-hidratada, polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 “Saphnelo contém polissorbatos”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Saphnelo e conteúdo da embalagem

- Saphnelo é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.
- Cada embalagem de Saphnelo contém 1 seringa pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Nederland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor
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

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Instruções de Utilização

Saphnelo 120 mg solução injetável em seringa pré-cheia anifrolumab

Estas “Instruções de Utilização” contêm informação sobre como injetar a seringa pré-cheia de Saphnelo.

Leia estas “Instruções de Utilização” antes de começar a utilizar a seringa pré-cheia de Saphnelo e cada vez que adquirir uma recarga. Pode existir informação nova. Esta informação não substitui o contacto com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a sua situação médica ou o seu tratamento.

O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe, ou ao seu cuidador, como utilizar a seringa pré-cheia de Saphnelo corretamente. Se tiver questões ou se o seu cuidador tiver questões, fale com o seu prestador de cuidados de saúde. A seringa pré-cheia de Saphnelo destina-se apenas a utilização sob a pele (via subcutânea).

Avisos e informações importantes de conservação

- **Conserve a seringa pré-cheia de Saphnelo no frigorífico entre 2 °C a 8 °C na embalagem exterior até estar pronto para a utilizar.** Se necessário, uma embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante um máximo de 7 dias.
- Mantenha a seringa pré-cheia de Saphnelo na embalagem original para proteger da luz.
- Cada seringa pré-cheia de Saphnelo contém 1 dose para uma única utilização. **Não** partilhe a seringa pré-cheia de Saphnelo com outras pessoas.

Não utilize a seringa pré-cheia de Saphnelo se tiver:

- sido congelada ou exposta ao calor.
- caído, se estiver danificada ou parecer ter sido adulterada.

Não agite a seringa pré-cheia de Saphnelo.

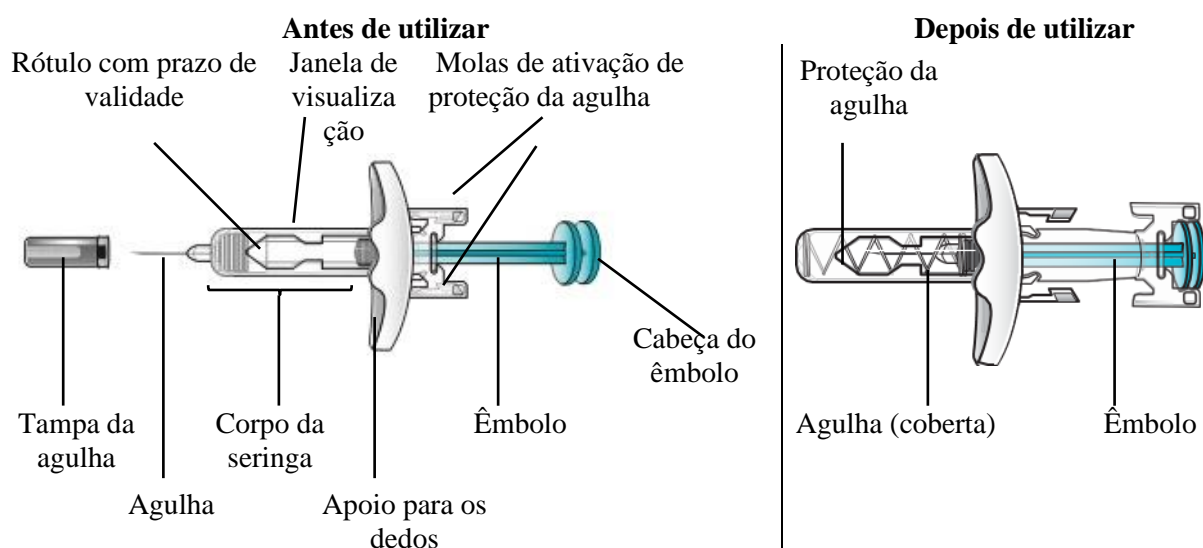
Se qualquer uma das situações acima descritas acontecer, deite fora a seringa pré-cheia num contentor resistente a perfurações (cortantes) e utilize uma nova seringa pré-cheia.

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

Componentes da seringa pré-cheia Saphnelo

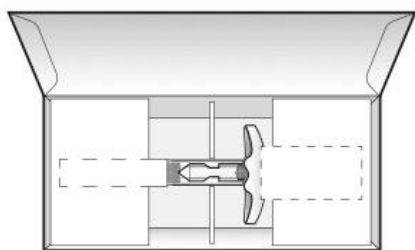
Não retire a tampa da agulha até ao momento da injeção de Saphnelo.

Não toque nas molas de ativação de proteção da agulha. Isto evitará que você ative a proteção da agulha demasiado cedo.



Preparação para a injeção utilizando a seringa pré-cheia de Saphnelo

Passo 1 – Reúna os materiais para a sua injeção



1 seringa pré-cheia de Saphnelo
retirada do frigorífico



1 compressa
embebida em
álcool



1 pedaço de
algodão ou
compressa
de gaze



1 penso
pequeno



1 recipiente
resistente a
perfurações

Não incluído

Ver o Passo 9 para instruções sobre como eliminar (rejeitar) a seringa pré-cheia de Saphnelo utilizada com segurança.

Passo 2 – Inspeccione a embalagem e aguarde 60 minutos

Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana, como uma mesa.

Verifique o prazo de validade (EXP) na embalagem.

- **Não** utilize se o prazo de validade estiver ultrapassado. Verifique se a embalagem está danificada.
- **Não** utilize se a embalagem parecer danificada.

Deixe a seringa pré-cheia de Saphnelo atingir a temperatura ambiente durante 60 minutos antes da injeção.

- Mantenha a seringa pré-cheia de Saphnelo na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** aqueça a seringa pré-cheia de Saphnelo de outra forma. Por exemplo, **não** a aqueça no micro-ondas, em água quente, sob luz solar direta ou junto a quaisquer outras fontes de calor.



Passo 3 – Retire a seringa pré-cheia da embalagem e inspecione-a

Abra a embalagem e retire a seringa pré-cheia de Saphnelo, segurando no centro do corpo da seringa.

- **Não** segure nem retire pelo êmbolo.

Verifique o prazo de validade na seringa pré-cheia.

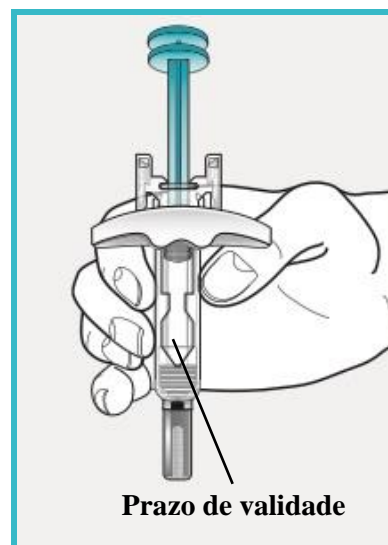
- **Não** utilize se o prazo de validade estiver ultrapassado.

Verifique se a seringa pré-cheia está danificada.

- **Não** utilize se estiver danificada.

Verifique o líquido através da janela de visualização.

- O líquido deve ser transparente e incolor a ligeiramente amarelado.
- **Não** utilize se o líquido estiver turvo, descolorado ou contiver partículas visíveis.
- É normal ver pequenas bolhas de ar no líquido. **Não** tente retirar as bolhas de ar.



Injetar Saphnelo

Passo 4 – Escolha um local de injeção

Você ou o seu cuidador podem injetar na parte frontal da coxa ou na parte inferior do estômago (abdômen).

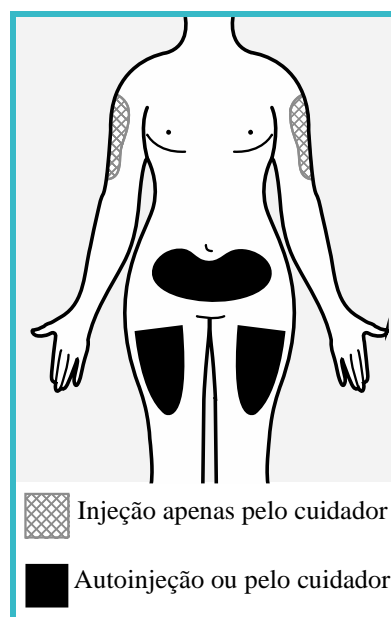
Um cuidador pode também injetá-lo na parte superior do braço.

Não tente injetar-se na parte superior do braço.

Escolha um local de injeção que esteja a pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.

Não injete:

- na área de 5 cm ao redor do seu umbigo.
- onde a pele está vermelha, quente, sensível, magoada, escamosa ou endurecida.
- em pele com cicatrizes, ferida, descolorada ou tatuada.
- através da roupa.

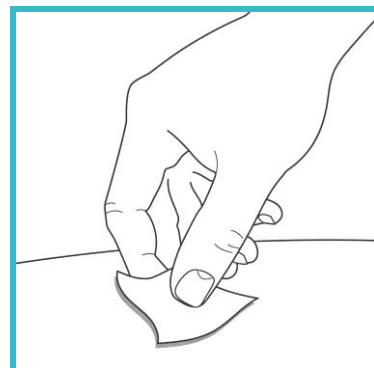


Passo 5 – Lave as mãos e limpe o local de injeção

Lave bem as mãos com sabão e água.

Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool ou com sabão e água. Deixar secar ao ar.

- **Não** volte a tocar no local de injeção limpo nem sopra sobre ele antes da injeção.

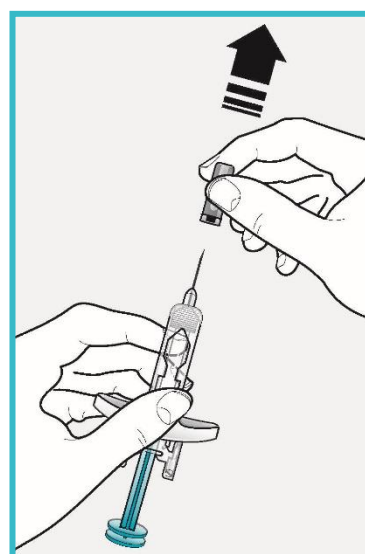


Passo 6 – Puxe a tampa da agulha

Segure o corpo da seringa pré-cheia com 1 mão e retire cuidadosamente a tampa da agulha com a outra mão.

- **Não** torça nem mexa na tampa da agulha para retirá-la.
- **Não** toque nem puxe o êmbolo ou a cabeça do êmbolo enquanto retira a tampa da agulha.
- Pode ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- **Não** volte a colocar a tampa na agulha. Coloque a tampa da agulha de lado e deite-a fora depois.
- **Não** toque na agulha nem deixe que esta toque em qualquer superfície.
- **Não** utilize se a agulha estiver danificada ou suja.

Passe diretamente para o Passo 7 após retirar a tampa da agulha.

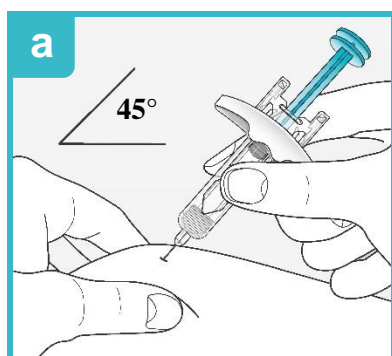
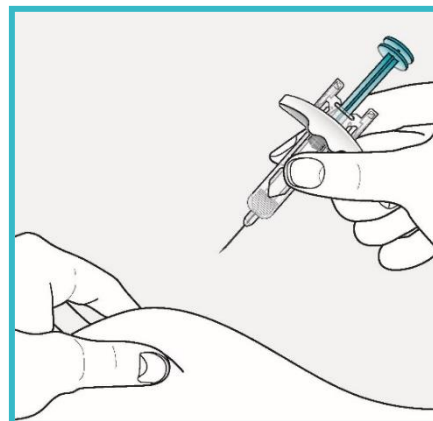


Passo 7 – Injete Saphnelo

Segure a seringa pré-cheia de Saphnelo com 1 mão, como mostra a figura. Utilize a outra mão para apertar suavemente e segurar o local da injeção limpo.

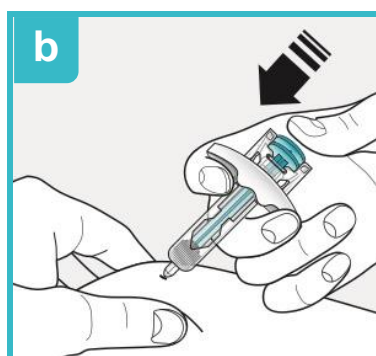
- **Não** pressione o êmbolo até que a agulha esteja inserida na pele.
- **Não** puxe a cabeça do êmbolo em nenhum momento.

Injete utilizando a seringa pré-cheia, seguindo os passos nas figuras **a**, **b** e **c**.

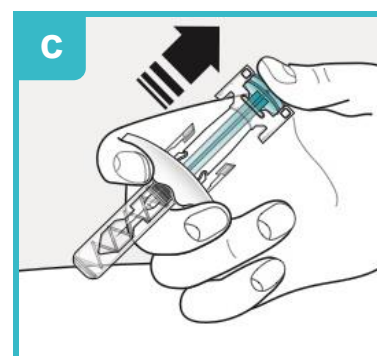


Utilize um ângulo de 45 graus, insira totalmente a agulha na pele apertada.

Não reposicione a seringa pré-cheia depois de inserir a agulha na pele.



Utilize o polegar para empurrar a cabeça do êmbolo. Para garantir que injeta todo o medicamento e ativa a proteção da agulha, continue a empurrar firmemente o êmbolo até que este esteja totalmente em baixo, o máximo possível.



Solte lentamente o êmbolo até que a proteção da agulha cubra a agulha.

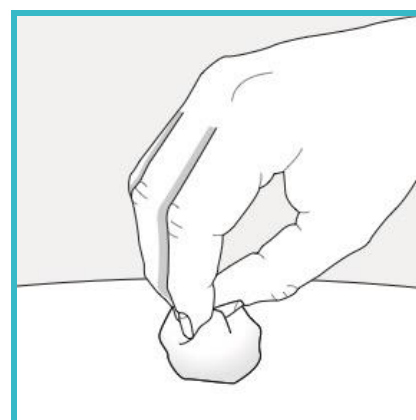
Se a agulha não estiver coberta, deite fora (elimine) a seringa imediatamente, com cuidado (ver Passo 9).

Passo 8 – Verifique o local de injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal.

Se necessário, pressione um pedaço de algodão ou compressa de gaze sobre a área e aplique um penso pequeno.

- **Não** esfregue o local de injeção.

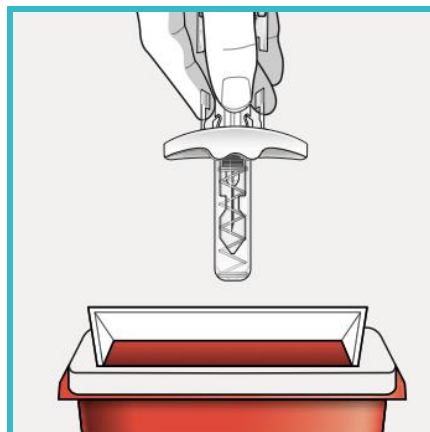


Passo 9 – Deite fora (elimine) a seringa pré-cheia de Saphnelo utilizada

Cada seringa pré-cheia contém 1 dose única de Saphnelo e **não pode ser reutilizada**. **Não** volte a colocar a tampa na agulha.

Coloque a seringa pré-cheia de Saphnelo utilizada num **recipiente resistente a perfurações** imediatamente após a utilização.

Não deite fora (elimine) a seringa pré-cheia de Saphnelo no seu lixo doméstico.



Orientações de eliminação

Elimine todo o recipiente resistente a perfurações de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.

Não elimine o recipiente resistente a perfurações utilizado no seu lixo doméstico, exceto se as orientações locais assim o permitirem.

Não recicle o seu recipiente resistente a perfurações utilizado.

Folheto informativo: Informação para o doente

Saphnelo 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia anifrolumab

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.

O que contém este folheto

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

1. O que é Saphnelo e para que é utilizado

O que é Saphnelo

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

Para que é utilizado Saphnelo

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

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

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

Como funciona Saphnelo

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

Benefícios de utilizar Saphnelo

Saphnelo pode ajudar a reduzir a atividade da sua doença lúpus e a reduzir o número de crises de lúpus que tem. Se está a tomar medicamentos chamados “corticosteroides orais”, utilizar Saphnelo pode

ainda permitir ao seu médico reduzir a dose diária de corticosteroides orais necessária para controlar o seu lúpus.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Saphnelo

Não utilize Saphnelo

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Saphnelo:

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

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

Esteja atento a sinais de reações alérgicas graves e infeções

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

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

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

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

Sempre que receber uma nova embalagem de Saphnelo

- Anote o nome e o número de Lote indicados na embalagem exterior e no rótulo da caneta pré-cheia e guarde esta informação num local seguro. Poderá ser-lhe pedida esta informação no futuro.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Saphnelo

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

Gravidez e amamentação

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

Gravidez

Desconhece-se se Saphnelo pode prejudicar o seu feto.

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

Amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Saphnelo contém polissorbatos

Este medicamento contém 0,4 mg de polissorbato 80 (E 433) em cada caneta pré-cheia, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Saphnelo

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 120 mg uma vez por semana. Saphnelo é administrado através de uma injeção sob a pele (via subcutânea).

O seu médico ou enfermeiro deve decidir se pode autoinjetar o medicamento ou se um cuidador o pode fazer por si.

Antes de injetar Saphnelo

- O seu médico ou enfermeiro deve ensinar-lhe a si ou ao seu cuidador como utilizar a caneta pré-cheia de Saphnelo da forma correta.
- **Leia cuidadosamente as “Instruções de Utilização”.** Faça isto sempre que receber uma nova embalagem. Pode existir informação nova.

Se você ou o seu cuidador tiverem alguma dúvida, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se utilizar mais Saphnelo do que deveria

Se utilizou mais Saphnelo do que deveria, fale imediatamente com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Saphnelo

- Caso se esqueça de administrar a sua dose de Saphnelo, injete uma dose assim que se lembrar. Em seguida, continue com a dosagem semanal com base no novo dia em que Saphnelo foi injetado ou no seu horário habitual, desde que haja pelo menos 3 dias entre as doses.
- Se tem dúvidas sobre quando deve fazer a injeção, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Parar o tratamento com Saphnelo

- Não pare de utilizar Saphnelo sem falar com o seu médico.
- O seu médico decidirá se precisa de parar de utilizar este medicamento.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Reações alérgicas graves:

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

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

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

Outros efeitos indesejáveis:

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

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infeção nos seios nasais ou nos pulmões
- zona (*herpes zóster*) - uma erupção vermelha na pele que pode causar dor e ardor
- reações alérgicas (*hipersensibilidade*)

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

- dor nas articulações (*artralgia*)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Saphnelo

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

Conservar na embalagem original para proteger da luz.
Não congelar, agitar ou expor ao calor.

Se necessário, uma embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante um máximo de 7 dias. Assim que a caneta pré-cheia de Saphnelo for retirada do frigorífico e atingir a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C), deve ser utilizada dentro de 7 dias ou deitada fora (rejeitada).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Saphnelo

- A **substância ativa** é anifrolumab. Cada caneta pré-cheia contém 120 mg de anifrolumab.
- Os **outros componentes** são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, cloridrato de lisina, trealose di-hidratada, polissorbato 80 (E 433) (ver secção 2 “Saphnelo contém polissorbatos”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Saphnelo e conteúdo da embalagem

- Saphnelo é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.
- Cada embalagem de Saphnelo contém 1 caneta pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suécia

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Nederland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
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

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Instruções de Utilização

Saphnelo 120 mg solução injetável em caneta pré-cheia anifrolumab

Estas “Instruções de Utilização” contêm informação sobre como injetar a caneta pré-cheia de Saphnelo.

Leia estas “Instruções de Utilização” antes de começar a utilizar a caneta pré-cheia de Saphnelo e cada vez que adquirir uma recarga. Pode existir informação nova. Esta informação não substitui o contacto com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a sua situação médica ou o seu tratamento.

O seu prestador de cuidados de saúde deve mostrar-lhe, ou ao seu cuidador, como utilizar a caneta pré-cheia de Saphnelo corretamente. Se tiver questões ou se o seu cuidador tiver questões, fale com o seu prestador de cuidados de saúde. A caneta pré-cheia de Saphnelo destina-se apenas a utilização sob a pele (via subcutânea).

Avisos e informações importantes de conservação

- **Conserve a caneta pré-cheia de Saphnelo no frigorífico entre 2 °C a 8 °C na embalagem exterior até estar pronto para a utilizar.** Se necessário, uma embalagem fechada pode ser conservada à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante um máximo de 7 dias.
- Mantenha a caneta pré-cheia de Saphnelo na embalagem original para proteger da luz.
- Cada caneta pré-cheia de Saphnelo contém 1 dose para uma única utilização. **Não** partilhe a caneta pré-cheia de Saphnelo com outras pessoas.

Não utilize a caneta pré-cheia de Saphnelo se tiver:

- sido congelada ou exposta ao calor.
- caído, se estiver danificada ou parecer ter sido adulterada.

Não agite a caneta pré-cheia de Saphnelo.

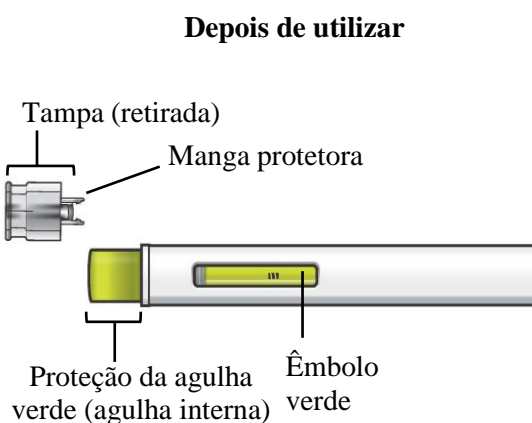
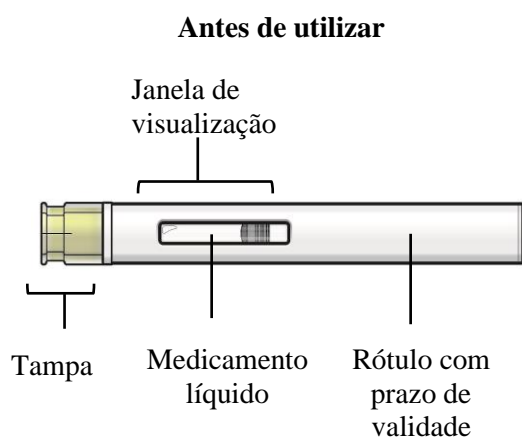
Se qualquer uma das situações acima descritas acontecer, deite fora a caneta pré-cheia num contentor resistente a perfurações (cortantes) e utilize uma nova caneta pré-cheia.

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

Componentes da caneta pré-cheia Saphnelo

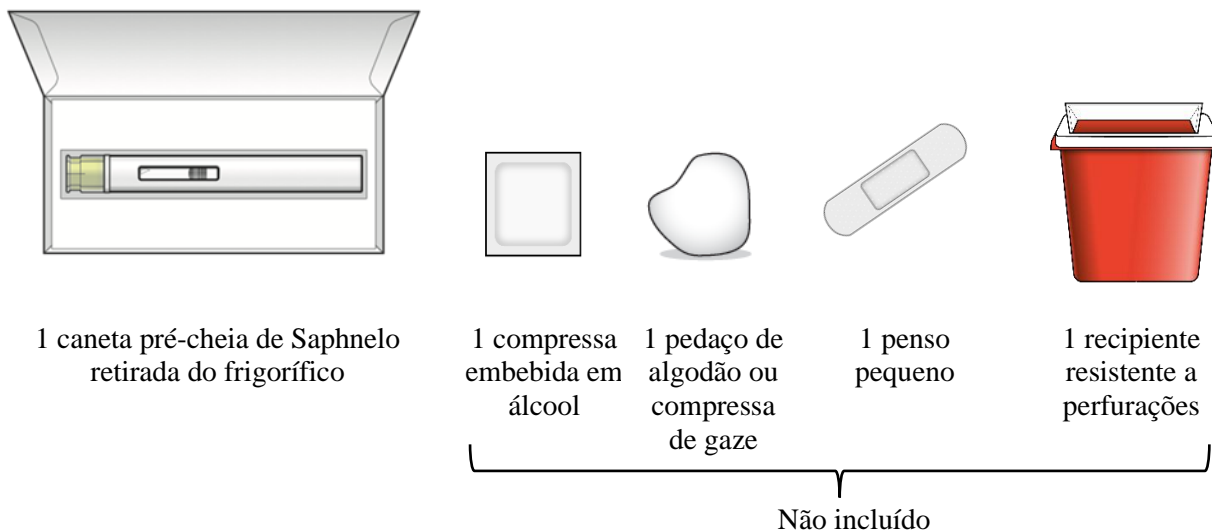
Não retire a tampa até ao momento da injeção de Saphnelo.

Não toque na proteção da agulha verde.



Preparação para a injeção utilizando a caneta pré-cheia de Saphnelo

Passo 1 – Reúna os materiais para a sua injeção



Ver o Passo 10 para instruções sobre como eliminar (rejeitar) a caneta pré-cheia de Saphnelo utilizada com segurança.

Passo 2 – Inspeccione a embalagem e aguarde 60 minutos

Escolha uma superfície de trabalho limpa, bem iluminada e plana, como uma mesa.

Verifique o prazo de validade (EXP) na embalagem.

- **Não** utilize se o prazo de validade estiver ultrapassado. Verifique se a embalagem está danificada.
- **Não** utilize se a embalagem parecer danificada.

Deixe a caneta pré-cheia de Saphnelo atingir a temperatura ambiente durante 60 minutos antes da injeção.

- Mantenha a caneta pré-cheia de Saphnelo na embalagem original para proteger da luz.
- **Não** aqueça a caneta pré-cheia de Saphnelo de outra forma. Por exemplo, **não** a aqueça no micro-ondas, em água quente, sob luz solar direta ou junto a quaisquer outras fontes de calor.



Passo 3 – Retire Saphnelo da embalagem e inspecione-a

Abra a embalagem e retire a caneta pré-cheia de Saphnelo, segurando-a cuidadosamente pelo meio do dispositivo.

Verifique o prazo de validade na caneta pré-cheia de Saphnelo.

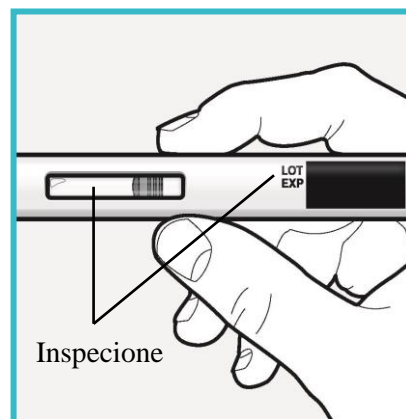
- **Não** utilize se o prazo de validade estiver ultrapassado.

Verifique se a caneta pré-cheia de Saphnelo está danificada.

- **Não** utilize se estiver danificada.

Verifique o líquido através da janela de visualização.

- O líquido deve ser transparente e incolor a ligeiramente amarelado.
- **Não** utilize se o líquido estiver turvo, descolorado ou contiver partículas visíveis.
- É normal ver pequenas bolhas de ar no líquido. **Não** tente retirar as bolhas de ar.



Injetar Saphnelo

Passo 4 – Escolha um local de injeção

Você ou o seu cuidador podem injetar na parte frontal da coxa ou na parte inferior do estômago (abdômen).

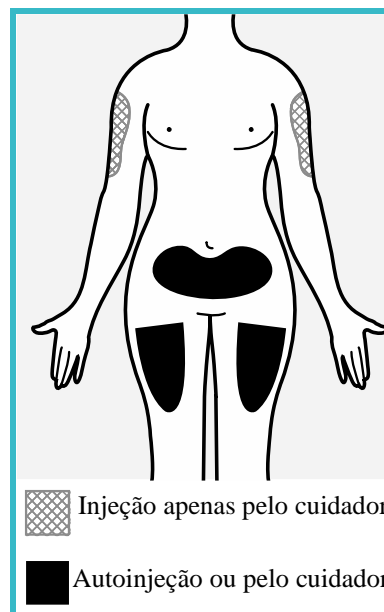
Um cuidador pode também injetá-lo na parte superior do braço.

Não tente injetar-se na parte superior do braço.

Escolha um local de injeção que esteja a pelo menos 3 cm de distância do local da última injeção.

Não injete:

- na área de 5 cm ao redor do seu umbigo.
- onde a pele está vermelha, quente, sensível, magoada, escamosa ou endurecida.
- em pele com cicatrizes, ferida, descolorada ou tatuada.
- através da roupa.

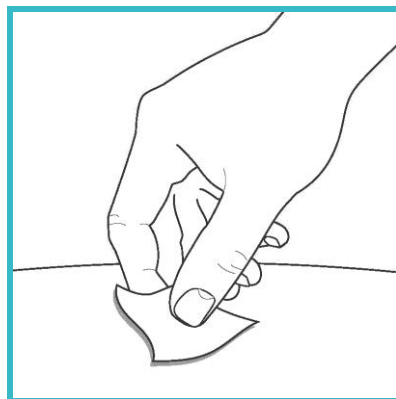


Passo 5 – Lave as mãos e limpe o local de injeção

Lave bem as mãos com sabão e água.

Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool ou com sabão e água. Deixar secar ao ar.

- **Não** volte a tocar no local de injeção limpo nem sopre sobre ele antes da injeção.



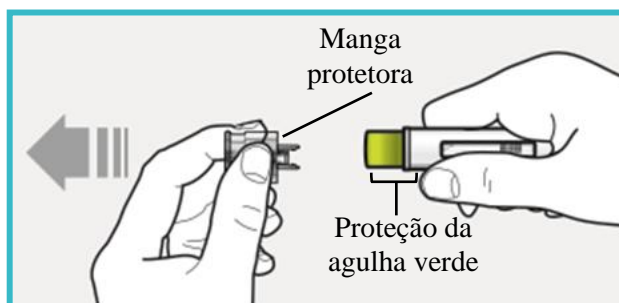
Passo 6 – Puxe a tampa

Não retire a tampa até que esteja pronto para injetar.

Puxe a tampa.

- A caneta pré-cheia de Saphnelo está agora desbloqueada e pronta para injetar.
- **Não** toque na proteção verde da agulha ou na agulha interna.
- **Não** volte a colocar a tampa na caneta pré-cheia de Saphnelo. Isto pode fazer com que o medicamento saia demasiado cedo ou danificar a caneta pré-cheia.

Passe diretamente para o Passo 7 após retirar a tampa.



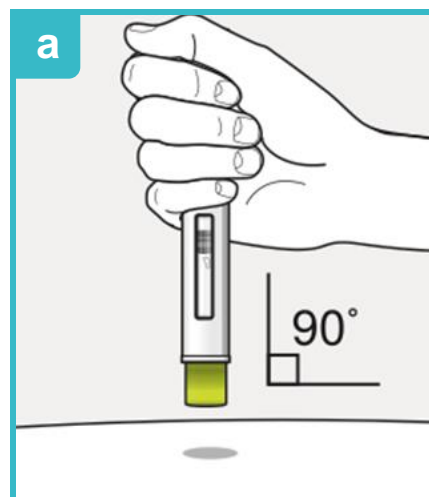
Passo 7 – Injete Saphnelo

Injete utilizando a caneta pré-cheia de Saphnelo, seguindo os passos nas figuras **a**, **b**, **c** e **d**.

Para administrar uma dose completa, **pressione e mantenha pressionada a caneta pré-cheia de Saphnelo durante cerca de 15 segundos** até que o êmbolo verde encha a janela de visualização.

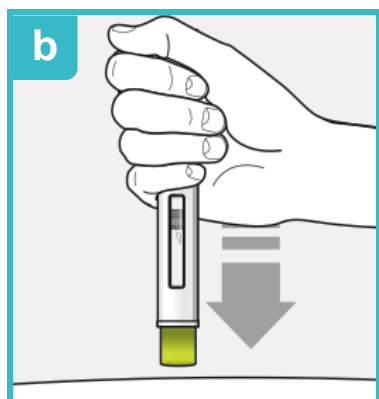
Poderá ouvir um **primeiro “clique”** no início da injeção e um **segundo “clique”** no final da injeção.

Não mova nem altere a posição da caneta pré-cheia após o início da injeção.



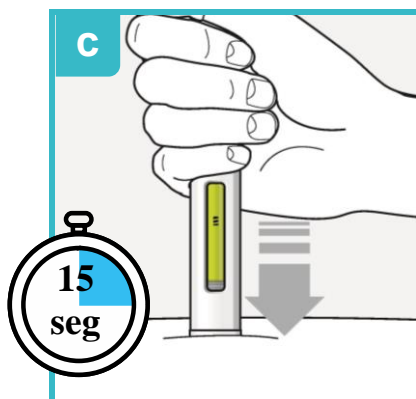
Posicione a caneta pré-cheia de Saphnelo.

- Coloque a proteção da agulha verde contra a pele (ângulo de 90 graus).
- Certifique-se de que pode ver a janela de visualização.



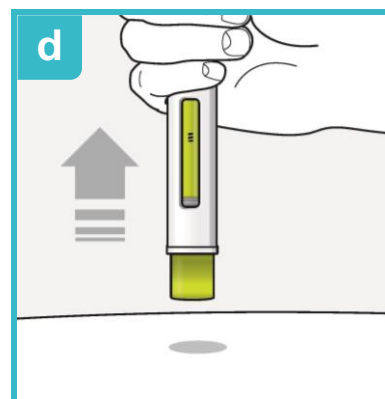
Pressione firmemente e segure contra a pele.

- Poderá ouvir o **primeiro “clique”** imediatamente. Isto indica que a injeção começou.
- O êmbolo verde vai mover-se para baixo na janela de visualização.



Segure firmemente para baixo durante cerca de 15 segundos.

- O êmbolo verde vai preencher a janela de visualização.
- Poderá ouvir um **segundo “clique”** no final da injeção.



Depois de ter completado a sua injeção, levante a caneta pré-cheia de Saphnelo para cima.

- A proteção da agulha verde vai deslizar para baixo e vai bloquear cobrindo a agulha.

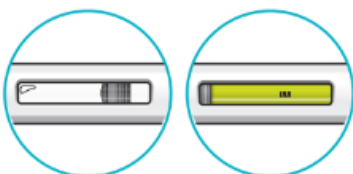
Passo 8 – Verifique a janela de visualização

Verifique a janela de visualização para certificar-se de que todo o medicamento foi injetado.

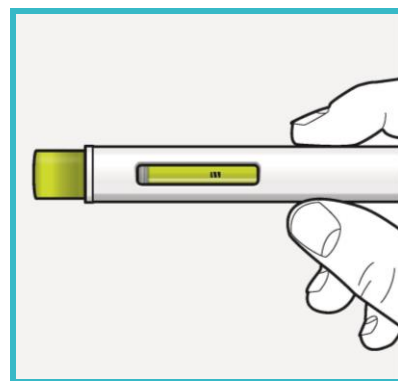
Se a haste do êmbolo verde não preencher a janela de visualização, poderá não ter recebido a dose completa.

- Se isto acontecer ou se tiver quaisquer outras preocupações, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

Antes da
injeção



Depois da
injeção

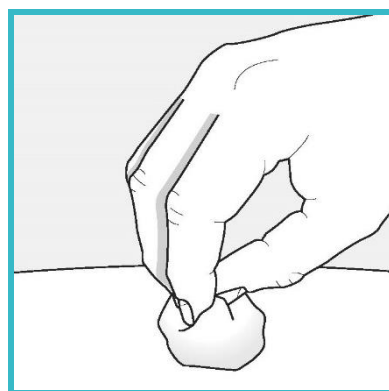


Passo 9 – Verifique o local de injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal.

Se necessário, pressione um pedaço de algodão ou compressa de gaze sobre a área e aplique um penso pequeno.

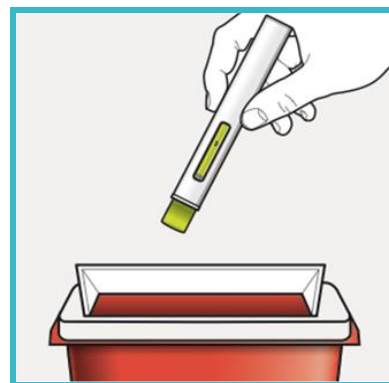
- **Não** esfregue o local de injeção.



Passo 10 – Deite fora (elimine) a caneta pré-cheia de Saphnelo utilizada

Coloque a caneta pré-cheia de Saphnelo utilizada num **recipiente resistente a perfurações** imediatamente após a utilização.

Não deite fora (elimine) a caneta pré-cheia de Saphnelo no seu lixo doméstico.



Orientações de eliminação

Elimine todo o recipiente resistente a perfurações de acordo com as instruções do seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.

Não elimine o recipiente resistente a perfurações utilizado no seu lixo doméstico, exceto se as orientações locais assim o permitirem.

Não recicle o seu recipiente resistente a perfurações utilizado.