

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saphnelo 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de anifrolumab.

Un vial de 2,0 ml de concentrado contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) producido en células de mieloma de ratón (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución clara a opalescente, incolora o ligeramente amarillenta, a pH 5,9.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Saphnelo está indicado como tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento del LES.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg, administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 30 minutos, cada 4 semanas.

En pacientes con antecedentes de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede administrar premedicación (p. ej., un antihistamínico) antes de la perfusión de anifrolumab (ver sección 4.4).

Dosis omitidas

Si se omite una perfusión programada, el tratamiento deberá administrarse lo antes posible. Debe mantenerse un intervalo mínimo de 14 días entre dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis. Hay información limitada en sujetos de ≥ 65 años (n=20); no se dispone de datos en pacientes mayores de 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Saphnelo en niños y adolescentes (menores de 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Saphnelo no debe administrarse mediante inyección intravenosa directamente en la vía ni mediante inyección en bolus.

Tras la dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), Saphnelo se administra en perfusión durante 30 minutos a través de una vía de perfusión intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de 0,2 a 15 micras con baja unión a proteínas o un filtro adicional.

Puede ralentizarse la velocidad de perfusión o interrumpirse la perfusión si el paciente presenta una reacción a la perfusión.

Una vez finalizada la perfusión, el equipo debe lavarse con 25 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se ha administrado toda la solución para perfusión.

No administrar conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Grupos de pacientes excluidos de los ensayos clínicos

Anifrolumab no se ha estudiado en combinación con otras terapias biológicas, incluidas las terapias dirigidas a las células B. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con anfrolumab en combinación con terapias biológicas.

Anifrolumab no se ha estudiado en pacientes con lupus activo grave del sistema nervioso central o nefritis lúpica activa grave (ver sección 5.1).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, tras la administración de anifrolumab (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos de 52 semanas controlados con placebo, se notificaron reacciones graves de hipersensibilidad (incluido angioedema) en el 0,6 % de los pacientes tratados con anifrolumab.

En pacientes con antecedentes de reacciones relacionadas con la perfusión y/o hipersensibilidad, se puede administrar premedicación (por ejemplo, un antihistamínico) antes de la perfusión de anifrolumab (ver sección 4.2).

Si se produce una reacción grave relacionada con la perfusión o de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia), debe interrumpirse inmediatamente la administración de anifrolumab e instaurarse el tratamiento adecuado.

Infecciones

Anifrolumab aumenta el riesgo de infecciones respiratorias y herpes zóster (se han observado casos de herpes zóster diseminado), ver sección 4.8. Los pacientes con LES tratados también con inmunosupresores pueden tener un mayor riesgo de infecciones por herpes zóster.

En ensayos clínicos controlados se observaron infecciones graves y a veces mortales (incluida la neumonía), incluso en pacientes tratados con anifrolumab.

Debido al mecanismo de acción, anifrolumab debe utilizarse con precaución en pacientes con una infección crónica, antecedentes de infecciones recurrentes o factores de riesgo conocidos de infección. El tratamiento con anifrolumab no debe iniciarse en pacientes con cualquier infección activa clínicamente significativa hasta que la infección se haya resuelto o esté tratada adecuadamente. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas de infección clínicamente significativa. Si un paciente contrae una infección o no responde al tratamiento habitual, se le debe vigilar estrechamente y se valorará cuidadosamente la posibilidad de interrupción del tratamiento con anifrolumab hasta que se resuelva la infección.

No se han realizado estudios en pacientes con antecedentes de inmunodeficiencia primaria.

En los ensayos clínicos controlados con placebo se excluyeron los pacientes con antecedentes de TB activa o TB latente en los que no pudo confirmarse un ciclo adecuado de tratamiento. Debe considerarse el tratamiento contra la tuberculosis (anti-TB) antes de iniciar anifrolumab en pacientes con TB latente no tratada. Anifrolumab no debe administrarse a pacientes con TB activa.

Vacunaciones

No se dispone de datos sobre la respuesta inmunitaria a las vacunas.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de completar todas las vacunaciones apropiadas según las directrices de vacunación actuales. Se debe evitar el uso concomitante de vacunas de microorganismos vivos o atenuados en pacientes tratados con anifrolumab.

Tumores malignos

Se desconoce el efecto del tratamiento con anifrolumab en el posible desarrollo de neoplasias malignas. No se han realizado estudios en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas; sin embargo, en los ensayos clínicos sobre el LES se permitió la participación de pacientes con

carcinomas de células basales y de células escamosas y cáncer de cuello uterino que se habían extirpado completamente o tratado adecuadamente.

En los ensayos clínicos de 52 semanas controlados con placebo, a cualquier dosis, se notificó neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel distintos del melanoma) en el 1,2 % de los pacientes tratados con anifrolumab, en comparación con el 0,6 % de los tratados con el placebo (tasa de incidencia ajustada a la exposición [TIAE]: 1,2 y 0,7 eventos por 100 paciente-año (PA), respectivamente). Se observaron neoplasias malignas, sin contar los cánceres de piel distintos del melanoma, en el 0,7 % y el 0,6 % de los pacientes tratados con anifrolumab y placebo, respectivamente. Entre los pacientes tratados con anifrolumab, el carcinoma de mama y el carcinoma de células escamosas fueron las neoplasias malignas observadas en más de un paciente.

Debe considerarse la relación beneficio-riesgo individual en los pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollo o recurrencia de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se valore la continuación del tratamiento en los pacientes que desarrollen una neoplasia maligna.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se espera que anifrolumab sea metabolizado por las enzimas hepáticas ni que sufra eliminación renal.

La formación de algunas enzimas del CYP450 se suprime por el aumento de los niveles de determinadas citocinas durante la inflamación crónica. Anifrolumab suprime moderadamente los niveles de algunas citocinas; se desconoce el impacto en la actividad del CYP450. En pacientes tratados con otros medicamentos que sean sustratos del CYP con un índice terapéutico estrecho, en los que la dosis se ajusta individualmente (p. ej., warfarina), se recomienda determinar las concentraciones sanguíneas del fármaco.

Respuesta inmunitaria

No se ha estudiado la administración concomitante de anifrolumab con vacunas (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de pocos datos (menos de 300 desenlaces de embarazos) sobre el uso de Saphnelo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no son concluyentes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Saphnelo no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si anifrolumab se excreta en la leche materna. Se detectó anifrolumab en la leche de hembras de macaco cangrejero (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en los lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Saphnelo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en seres humanos.

Los estudios en animales no muestran efectos adversos de anifrolumab en los parámetros indirectos de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con anifrolumab fueron infección de las vías respiratorias superiores (34 %), bronquitis (11 %), reacción relacionada con la perfusión (9,4 %) y herpes zóster (6,1 %). La reacción adversa grave más frecuente fue el herpes zóster (0,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas a partir de ensayos clínicos controlados y de los datos poscomercialización se clasifican por categoría de órgano o sistema (SOC) del MedDRA, ver Tabla 1. Dentro de cada SOC, los términos preferentes se ordenan por frecuencia decreciente y, posteriormente, por gravedad decreciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior*	Muy frecuentes
	Bronquitis*	Muy frecuentes
	Herpes zóster	Frecuentes
	Infección respiratoria*	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	Reacción anafiláctica	Poco frecuentes [§]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuencia no conocida

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente de MedDRA	Frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Frecuentes

* Términos agrupados: Infección del tracto respiratorio superior (incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis); bronquitis (incluye bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis); infección del tracto respiratorio (incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio viral, infección del tracto respiratorio bacteriana).

§ Ver «Descripción de algunas reacciones adversas» más adelante y la sección 4.4.

Seguridad a largo plazo

Los pacientes que completaron los ensayos 1 y 2 (ensayos previos de fase III) hasta la semana 52 fueron elegibles para continuar en tratamiento en un ensayo de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo durante 3 años adicionales (ver sección 5.1). El perfil general de seguridad a largo plazo de anifrolumab fue consistente con los ensayos de 52 semanas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue del 2,8 % en el grupo de anifrolumab y del 0,6 % en el grupo placebo. Todas las reacciones de hipersensibilidad se notificaron en las primeras 6 perfusiones. Las reacciones de hipersensibilidad fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada y no ocasionaron la suspensión del tratamiento con anifrolumab. Se notificó una reacción adversa grave de hipersensibilidad durante la primera perfusión del paciente; el paciente siguió recibiendo anifrolumab y se administró premedicación para las perfusiones posteriores.

En el programa de desarrollo del LES, se notificó una reacción anafiláctica en el 0,1 % (1/837) de los pacientes; el acontecimiento se produjo tras la administración de 150 mg de anifrolumab, el paciente fue tratado y se recuperó (ver sección 4.4).

La incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión fue del 9,4 % en el grupo de anifrolumab y del 7,1 % en el grupo placebo. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron de intensidad leve o moderada (los síntomas más frecuentes fueron cefalea, náuseas, vómitos, cansancio y mareo); ninguna fue grave y ninguna ocasionó la suspensión de anifrolumab. Las reacciones relacionadas con la perfusión se notificaron con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento, con la primera y la segunda perfusión, y hubo menos casos en las perfusiones posteriores.

Infecciones respiratorias

Las tasas de notificación con anifrolumab en comparación con placebo fueron: infección de las vías respiratorias superiores (34,4 % frente al 23,2 %), bronquitis (10,7 % frente al 5,2 %) e infección respiratoria (3,3 % frente al 1,5 %). Las infecciones no fueron graves en su mayoría, tuvieron una intensidad leve o moderada y se resolvieron sin suspender el tratamiento con anifrolumab (ver sección 4.4).

Herpes zóster

En los ensayos clínicos de 52 semanas la incidencia de infecciones por herpes zóster fue del 6,1 % en el grupo de anifrolumab y del 1,3 % en el grupo placebo (ver sección 4.4), el tiempo medio hasta la

aparición fue de 139 días (intervalo de 2-351 días). Posteriormente, en el LTE las tasas de incidencia disminuyeron con el tiempo.

Las infecciones por herpes zóster fueron principalmente de presentación cutánea localizada, tuvieron una intensidad leve o moderada y se resolvieron sin suspender el tratamiento con anifrolumab. Se han notificado casos con afección multidermatomal y casos con enfermedad diseminada (incluida la afección del sistema nervioso central) (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En los ensayos de fase III, se detectaron anticuerpos antifármaco surgidos durante el tratamiento en 6 de 352 (1,7 %) pacientes tratados con anifrolumab en la pauta posológica recomendada durante el período de estudio de 60 semanas.

En la fase III del LTE (en los años 2 a 4 en tratamiento), se detectaron anticuerpos antifármaco surgidos durante el tratamiento en 5 pacientes adicionales tratados con anifrolumab.

Debido a las limitaciones metodológicas, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado dosis de hasta 1.000 mg por vía intravenosa a pacientes con LES sin que se hayan observado indicios de toxicidad limitante de la dosis.

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de anifrolumab. Si se produce una sobredosis, hay que tratar al paciente de manera sintomática y vigilarle adecuadamente según las necesidades.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG11

Mecanismo de acción

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G1 kappa que se une a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I (IFNAR1) con gran especificidad y afinidad. Esta unión inhibe la señalización del IFN de tipo I, bloqueando así la actividad biológica de los IFN de tipo I. El anifrolumab también induce la interiorización de IFNAR1, con lo que reduce los niveles de IFNAR1 en la superficie celular disponibles para la fijación del receptor. El bloqueo de la señalización del IFN de tipo I mediada por el receptor inhibe la expresión de genes sensibles al IFN, así como procesos inflamatorios e inmunológicos anterógrados. La inhibición del IFN de tipo I bloquea la diferenciación de las células plasmáticas y normaliza los subgrupos de linfocitos T periféricos, restableciendo el equilibrio entre la inmunidad adaptativa e innata que está alterado en el LES.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes adultos con LES, la administración de anifrolumab en dosis ≥ 300 mg, mediante perfusión intravenosa cada 4 semanas, produjo una neutralización sistemática (≥ 80 %) de la firma

farmacodinámica de interferón de tipo I de 21 genes en sangre. Esta supresión se produjo tras solo a 4 semanas del tratamiento y se mantuvo o incluso aumentó aún más durante el período de tratamiento de 52 semanas. Tras la retirada de anifrolumab al final del período de tratamiento de 52 semanas en los ensayos clínicos sobre el LES, la firma del IFN de tipo I en muestras de sangre volvió a los niveles iniciales en un plazo de 8 a 12 semanas. Anifrolumab en una dosis de 150 mg IV produjo una supresión <20 % de la firma genética en los momentos iniciales, que alcanzó un máximo <60 % al final del período de tratamiento.

En los pacientes con LES con anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc) positivos al inicio, el tratamiento con anifrolumab 300 mg condujo a reducciones numéricas de los anticuerpos anti-ADNdc a lo largo del tiempo hasta la semana 52.

En pacientes con niveles bajos de complemento (C3 y C4), se observaron aumentos de los niveles de complemento en pacientes que recibieron anifrolumab hasta la semana 52.

Eficacia clínica

La seguridad y la eficacia de anifrolumab se evaluaron en dos estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y con un periodo de tratamiento de 52 semanas (ensayo 1 [TULIP 1] y ensayo 2 [TULIP 2]). El LES se diagnosticó según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (1997).

Todos los pacientes tenían 18 años o más y enfermedad moderada a grave, una puntuación ≥ 6 puntos en el SLEDAI-2K (Índice de actividad de la enfermedad en el LES 2000), afectación orgánica según la evaluación del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BILAG) y una puntuación ≥ 1 en la Evaluación global por el médico [PGA], a pesar de recibir tratamiento convencional para el LES consistente en un corticosteroide oral (CO), un antipalúdico y/o un inmunosupresor, o cualquier combinación de ellos, en el momento basal. Con la excepción de los CO (prednisona o equivalente), para los que la reducción gradual era un requisito del protocolo, los pacientes siguieron recibiendo su tratamiento existente para el LES en dosis estables durante los ensayos clínicos. Se excluyó a los pacientes con nefritis lúpica activa grave y a los pacientes con lupus del sistema nervioso central activo grave. No se permitió el uso de otros fármacos biológicos ni de ciclofosfamida durante los ensayos clínicos. Los pacientes que recibían otros tratamientos biológicos debían completar un período de lavado de al menos 5 semividas antes de la inclusión. Ambos estudios se realizaron en Norteamérica, Europa, Sudamérica y Asia. Los pacientes recibieron anifrolumab o un placebo, administrados mediante perfusión intravenosa, cada 4 semanas.

El ensayo 1 (N = 457) y el ensayo 2 (N = 362) tuvieron un diseño similar.

En el ensayo 1, el criterio de valoración principal fue la respuesta al Índice de respondedores del LES (SRI-4), definido como el cumplimiento de cada uno de los siguientes criterios en la semana 52 en comparación con el momento basal:

- Reducción desde el momento inicial de ≥ 4 puntos en la puntuación SLEDAI-2K;
- Sin nuevos sistemas de órganos afectados, definido por 1 o más elementos BILAG A o 2 o más elementos BILAG B en comparación con el inicio;
- No empeoramiento de la actividad de la enfermedad de lupus desde el inicio, definido por un aumento $\geq 0,30$ puntos en una escala visual análoga (EVA) de 3 puntos PGA;
- Sin uso de medicación restringida por encima del umbral permitido por el protocolo;
- Sin suspensión del tratamiento.

En el ensayo 2, el criterio de valoración principal fue la respuesta del Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas (BICLA) en la semana 52, definido como una mejora en todos los dominios de órganos con actividad moderada o grave en el momento inicial:

- Reducción de todos los BILAG A iniciales a B/C/D y de los BILAG B iniciales a C/D, y ningún empeoramiento del BILAG en otros sistemas de órganos, definido por ≥ 1 BILAG A nuevo o ≥ 2 BILAG B nuevos;
- Sin empeoramiento desde el inicio en la puntuación SLEDAI-2K, donde el empeoramiento se define como un aumento respecto al valor inicial de >0 puntos;
- No empeoramiento de la actividad de la enfermedad de lupus desde el inicio, donde el empeoramiento se define como un aumento $\geq 0,30$ puntos en una EAV de 3 puntos PGA;
- Sin uso de medicación restringida por encima del umbral permitido por el protocolo;
- Sin suspensión del tratamiento.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluidos en ambos estudios fueron el mantenimiento de la reducción de los CO y la tasa anual de brotes. En ambos estudios se evaluó la eficacia de anifrolumab 300 mg en comparación con placebo.

Las características demográficas de los pacientes eran en general similares en ambos ensayos; la mediana de edad era de 41,3 y 42,1 años (intervalo 18-69), el 4,4 % y 1,7 % tenían 65 años o más, el 92 % y 93 % eran mujeres, el 71 % y 60 % eran de raza blanca, el 14 % y 12 % eran de raza negra/afroamericanos y el 5 % y 17 % eran asiáticos, en los ensayos 1 y 2, respectivamente. En ambos ensayos, el 72 % de los pacientes presentaba una actividad elevada de la enfermedad (puntuación SLEDAI-2K ≥ 10). En los ensayos 1 y 2, respectivamente, el 47 % y 49 % de los pacientes tenían enfermedad grave (BILAG A) en al menos 1 sistema orgánico y el 46 % y 47 % de los pacientes tenían enfermedad moderada (BILAG B) en al menos 2 sistemas orgánicos. Los sistemas orgánicos afectados con más frecuencia (BILAG A o B en el momento inicial) eran el mucocutáneo (ensayo 1: 87 %, ensayo 2: 85 %) y el musculoesquelético (ensayo 1: 89 %, ensayo 2: 88 %).

En los ensayos 1 y 2, el 90 % de los pacientes (ambos ensayos) eran seropositivos para anticuerpos antinucleares (ANA) y el 45 % y 44 % para anticuerpos anti-ADNdc; el 34 % y 40 % de los pacientes tenían un C3 bajo y el 21 % y 26 %, un C4 bajo.

La medicación concomitante inicial usada como tratamiento habitual incluía corticosteroides orales (ensayo 1: 83 %, ensayo 2: 81 %), antipalúdicos (ensayo 1: 73 %, ensayo 2: 70 %) e inmunosupresores (ensayo 1: 47 %, ensayo 2: 48 %; incluidos azatioprina, metotrexato, micofenolato y mizoribina). En los pacientes tratados con CO (prednisona o equivalente) al inicio, la dosis diaria media era de 12,3 mg en el ensayo 1 y de 10,7 mg en el ensayo 2. Durante las semanas 8-40, los pacientes que recibían una dosis basal de CO ≥ 10 mg/día tuvieron que reducir gradualmente su dosis de CO a $\leq 7,5$ mg/día, a menos que se produjera un empeoramiento de la actividad de la enfermedad.

En el caso de la respuesta a BICLA y SRI(4), los pacientes que abandonaron el tratamiento antes de la semana 52 se consideraron no respondedores. En los ensayos 1 y 2, respectivamente, 35 (19%) y 27 (15%) pacientes que recibieron anifrolumab, y 38 (21%) y 52 (29%) pacientes que recibieron placebo abandonaron el tratamiento antes de la semana 52. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2 Resultados de eficacia en adultos con LES en los ensayos 1 y 2

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Respuesta BICLA en la semana 52*				
Tasa de pacientes con respuesta, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Diferencia % (IC del 95 %)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
<u>Componentes de la respuesta BICLA:</u>				
Mejoría de la puntuación BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Sin empeoramiento de la puntuación SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Sin empeoramiento de la puntuación PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Sin suspensión del tratamiento, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Sin uso de medicamentos restringidos por encima del umbral permitido por el protocolo, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Respuesta SRI-4 en la semana 52*				
Tasa de pacientes con respuesta, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Diferencia % (IC del 95 %)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Reducción mantenida de los CO ‡				
Tasa de pacientes con respuesta, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Diferencia % (IC del 95 %)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Tasa de brotes				
Estimación de la tasa anualizada de brotes, (IC del 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)
Estimación del cociente de tasas (IC del 95 %)	0,83 (0,61, 1,15)		0,67 (0,48, 0,94)	

BICLA: Evaluación combinada del lupus basada en el Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas; BILAG: Grupo de Evaluación del Lupus de las Islas Británicas, PGA: Evaluación global por el médico; SLEDAI-2K: Índice de actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico 2000; SRI-4: Índice de respuesta del LES.

Todos los pacientes recibieron el tratamiento habitual.

* BICLA y SRI(4) se basan en la estimación compuesta en la que la interrupción del tratamiento o el uso restringido de la medicación forman parte de los criterios de respuesta.

† Los pacientes que suspendieron el tratamiento o utilizaron medicamentos restringidos por encima del umbral permitido por el protocolo se consideran pacientes sin respuesta.

‡ Subgrupo de pacientes con dosis de CO ≥ 10 mg/día al inicio. Los pacientes con respuesta se definieron como aquellos con una reducción de los CO a $\leq 7,5$ mg/día en la semana 40, mantenida hasta la semana 52.

Extensión a largo plazo

Los pacientes que completaron los ensayos 1 y 2 (ensayos previos) hasta la semana 52 fueron elegibles para continuar en tratamiento en un LTE de 3 años aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes que habían recibido anifrolumab, ya sea 150 mg o 300 mg, en los ensayos 1 y 2 recibieron 300 mg de anifrolumab en el LTE. Los pacientes que habían recibido placebo en los ensayos 1 y 2 fueron re-aleatorizados 1:1 para recibir 300 mg de anifrolumab o placebo, lo que supone una proporción aproximada de 300 mg de anifrolumab: placebo 4:1 en el LTE.

La eficacia a largo plazo se evaluó en pacientes que recibieron 300 mg de anifrolumab o placebo en un ensayo previo y continuaron recibiendo el mismo tratamiento en el LTE (anifrolumab n=257; placebo n=112). De ellos, el 69% de los pacientes que recibieron anifrolumab (177/257) y el 46% de los pacientes que recibieron placebo (52/112) completaron un total de 4 años de tratamiento. En la

semana 208, la puntuación media SLEDAI-2K (SE) fue de 3,4 (0,25) y 4,0 (0,46) en pacientes que recibieron anifrolumab (n=140) y placebo (n=44) respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con anifrolumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de anifrolumab se estudió en pacientes adultos con LES después de dosis intravenosas comprendidas entre 100 y 1.000 mg, una vez cada 4 semanas, y en voluntarios sanos después de una sola dosis.

El anifrolumab presenta una FC no lineal en el intervalo de dosis de 100 a 1.000 mg. La exposición FC disminuyó más rápidamente con dosis inferiores a 300 mg cada 4 semanas (la dosis recomendada).

Absorción

Anifrolumab se administra mediante perfusión intravenosa.

Distribución

Según el análisis de farmacocinética poblacional, los volúmenes de distribución central y periférica estimados para anifrolumab fueron de 2,93 l (con una variabilidad interindividual del CV del 26,9 %) y 3,3 l, respectivamente, para un paciente de 69,1 kg.

Biotransformación

Anifrolumab es una proteína, por lo que no se han realizado estudios de metabolismo específicos.

El anifrolumab es eliminado a través de la vía de eliminación mediada por IFNAR y el sistema reticuloendotelial, donde se espera que se degrade el anifrolumab en péptidos pequeños y aminoácidos individuales, por enzimas proteolíticas que están muy distribuidas en el organismo.

Eliminación

Debido a la saturación de la depuración mediada por IFNAR1 con dosis más altas, los aumentos de la exposición son más que proporcionales a la dosis.

A partir de modelos de FC poblacional, la depuración sistémica (CL) típica estimada fue de 0,193 l/día con una variabilidad interindividual del CV del 33,0 %. La mediana de la CL disminuye lentamente con el tiempo, con una reducción del 8,4 % después de 1 año de tratamiento. Tras observaciones a largo plazo, se encontró que el aclaramiento de anifrolumab era estable desde los 2 hasta los 4 años en tratamiento.

Según el análisis de FC poblacional, las concentraciones séricas estaban por debajo del límite de detección en la mayoría (95 %) de los pacientes unas 16 semanas después de la última dosis de anifrolumab, cuando se administró anifrolumab durante un año.

Poblaciones especiales

No hubo diferencias clínicamente significativas en depuración sistémica en función de la edad, la raza, el origen étnico, la región, el sexo, el estado de IFN o el peso corporal que precisaran un ajuste de la dosis.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Según el análisis de FC poblacional, la edad (intervalo de 18 a 69 años) no influyó en la depuración de anifrolumab; el conjunto de datos de FC poblacional incluyó 20 (3 %) pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la insuficiencia renal en anifrolumab. Según los análisis de FC poblacional, la depuración de anifrolumab fue similar en los pacientes con LES que presentaban una disminución leve (60-89 ml/min/1,73 m²) o moderada (30-59 ml/min/1,73 m²) de la FGe y en los pacientes con una función renal normal (≥90 ml/min/1,73 m²). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con LES y una disminución grave de la FGe o enfermedad renal terminal (<30 ml/min/1,73 m²); el anifrolumab no se elimina por vía renal.

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con CPCO > 2 mg/mg. Según los análisis de FC poblacional, el aumento del cociente proteínas/creatinina en orina (CPCO) no afectó significativamente a la depuración de anifrolumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios clínicos específicos para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en anifrolumab.

Al tratarse de un anticuerpo monoclonal IgG1, anifrolumab se elimina principalmente mediante catabolismo y no se espera que sea metabolizado a través de las enzimas hepáticas, por lo que es improbable que estas alteraciones de la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de anifrolumab. Según los análisis de farmacocinética poblacional, los biomarcadores de la función hepática inicial (ALT y AST ≤2,0 veces el LSN y bilirrubina total) no tuvieron efectos clínicamente relevantes en la depuración de anifrolumab.

Interacciones

Sobre la base de los análisis de FC poblacional, el uso concomitante de corticosteroides orales, antipalúdicos, inmunosupresores (como azatioprina, metotrexato, micofenolato y mizoribina), AINES, IECAs e inhibidores de la HMG-CoA reductasa no influyó significativamente en la FC de anifrolumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Datos preclínicos

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas en macacos.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal, por lo que no se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad.

En modelos de roedores con bloqueo de IFNAR1 se ha observado un aumento del potencial carcinogénico. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Toxicidad para la reproducción

Toxicidad para el desarrollo

En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal realizado en macacos, se observó un aumento de la incidencia de pérdida embriofetal; la incidencia de estos hallazgos estuvo dentro de los valores históricos de control y no fueron estadísticamente significativos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos. No se observaron efectos en el desarrollo materno ni posnatal con exposiciones de hasta 28 veces aproximadamente la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) basándose en el AUC. No se puede excluir un efecto potencial de anifrolumab sobre la concepción y la implantación en base a los datos disponibles.

Fertilidad

Los efectos en la fertilidad masculina y femenina no se han evaluado directamente en estudios con animales. En el estudio de dosis repetidas de 9 meses, no se observaron efectos adversos relacionados con anifrolumab en las mediciones indirectas de la fertilidad masculina o femenina, según el análisis del semen, la estadificación de la espermatogénesis, el ciclo menstrual, el peso de los órganos y los hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores, en macacos que recibieron dosis aproximadamente 58 veces la DMRH basándose en el AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina

Clorhidrato de histidina monohidrato

Clorhidrato de lisina

Trehalosa dihidrato

Polisorbato 80

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Solución para perfusión diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física tras la dilución durante 24 horas a 2 °C-8 °C y durante 4 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación tras la dilución y antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no se deberían superar las 24 horas a 2 °C-8 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No congelar ni agitar.

Solución para perfusión diluida

Para consultar las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2,0 ml de concentrado en un vial de vidrio de tipo I transparente con tapón elastomérico y precinto gris de aluminio desprendible.

Tamaño del envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Saphnelo se suministra en un vial monodosis. La solución para perfusión debe ser preparada y administrada por un profesional sanitario, utilizando la siguiente técnica aséptica:

Preparación de la solución

1. Inspeccione visualmente el vial en busca de partículas y cambios de color. Saphnelo es una solución clara a opalescente, incolora o ligeramente amarillenta. Deseche el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o se observan partículas visibles. No agite el vial.
2. Diluya 2,0 ml de la solución para perfusión de Saphnelo en una bolsa de perfusión hasta 50 ml o 100 ml con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
3. Mezcle la solución invirtiendo la bolsa con suavidad. No la agite.
4. Debe desecharse todo el concentrado que quede en el vial.
5. Se recomienda administrar la solución para perfusión inmediatamente después de su preparación. Si la solución para perfusión se ha conservado en nevera (ver sección 6.3), deje que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) antes de la administración.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suecia

8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1623/001

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

Fecha de la primera autorización: 14 febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

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

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

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

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saphnelo 300 mg concentrado para solución para perfusión
anifrolumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 2 ml de concentrado contiene 300 mg de anifrolumab (150 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, clorhidrato de lisina, trehalosa dihidrato, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar ni agitar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1623/001 1 vial

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN

Saphnelo 300 mg concentrado estéril
anifrolumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

AstraZeneca

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Saphnelo 300 mg concentrado para solución para perfusión anifrolumab

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Saphnelo y para qué se utiliza

Qué es Saphnelo

Saphnelo contiene el principio activo anifrolumab, un «anticuerpo monoclonal» (un tipo de proteína especializada que se une a un objetivo específico en el cuerpo).

Para qué se utiliza Saphnelo

Saphnelo se utiliza para tratar el **lupus de moderado a grave** (lupus eritematoso sistémico, LES) en adultos cuya enfermedad no está bien controlada con los tratamientos convencionales («corticosteroides orales», «inmunosupresores» y/o «antipalúdicos»).

Se le administrará Saphnelo además de su tratamiento habitual para el lupus.

El lupus es una enfermedad en la que el sistema que combate las infecciones (el sistema inmunitario) ataca a sus propias células y tejidos. Esto provoca inflamación y daños en los órganos. Puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo, como la piel, las articulaciones, los riñones, el cerebro y otros órganos. Puede causar dolor, erupciones, hinchazón de las articulaciones, fiebre, y hacer que se sienta muy cansado o débil.

Cómo funciona Saphnelo

Las personas con lupus tienen niveles elevados de unas proteínas denominadas «interferones de tipo I» que estimulan la actividad del sistema inmunitario. El anifrolumab se une a una diana (receptor) sobre la que actúan estas proteínas, impidiéndolas actuar. Bloquear su acción de esta manera puede reducir la inflamación de su cuerpo que causa los signos del lupus.

Beneficios del uso de Saphnelo

Saphnelo puede ayudar a reducir la actividad del lupus y el número de brotes que tiene. Si está tomando unos medicamentos llamados «corticosteroides orales», el uso de Saphnelo también puede

permitir a su médico reducir la dosis diaria de corticosteroides orales necesaria para ayudar a controlar su lupus.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Saphnelo

No debería recibir Saphnelo

- si es alérgico al anifrolumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Hable con su médico o enfermero si tiene dudas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Saphnelo:

- si cree que ha tenido una **reacción alérgica** a este medicamento en algún momento (ver más adelante en «Vigilancia de posibles signos de reacciones alérgicas graves e infecciones»).
- si contrae una infección o tiene síntomas de una **infección** (ver más adelante en «Vigilancia de posibles signos de reacciones alérgicas graves e infecciones»).
- si tiene una infección de larga duración o si tiene una infección que aparece continuamente.
- si el lupus afecta a los riñones o al sistema nervioso.
- si tiene o ha tenido cáncer.
- si se ha vacunado recientemente o tiene previsto hacerlo. No debe recibir ciertos tipos de vacunas (vacunas de microbios «vivos» o «vivos atenuados») durante el tratamiento con este medicamento.
- si está recibiendo otro medicamento biológico (como belimumab para su lupus).

Si no está seguro de si algo de lo anterior es aplicable en su caso, hable con su médico o enfermero antes de que le administren Saphnelo.

Vigilancia de signos de reacciones alérgicas graves e infecciones

Saphnelo puede causar **reacciones alérgicas graves (anafilaxia)** ver sección 4. **Acuda al médico inmediatamente** si cree que puede estar teniendo una reacción alérgica grave. Los signos pueden ser:

- hinchazón de la cara, la lengua o la boca
- dificultad para respirar
- sensación de desmayo, mareo o aturdimiento (debido a un descenso de la tensión arterial).

Puede correr un mayor riesgo de contraer una **infección** durante el tratamiento con Saphnelo. **Informe a su médico o enfermero lo antes posible** si observa signos de cualquier posible infección, entre otros:

- fiebre o síntomas de tipo gripal
- dolores musculares
- tos o sensación de falta de aire (pueden ser signos de una infección de las vías respiratorias, ver sección 4)
- escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual
- diarrea o dolor de estómago
- erupción cutánea roja que puede causar dolor y escozor (puede ser un signo de herpes zóster, ver sección 4).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Saphnelo

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

- Informe a su médico si se ha vacunado recientemente o va a vacunarse. No debe recibir ciertos tipos de vacunas mientras utilice este medicamento. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes y durante el tratamiento con Saphnelo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Se desconoce si Saphnelo puede ser perjudicial para el feto.

- **Antes de comenzar el tratamiento con Saphnelo, informe a su médico si está embarazada o cree que podría estar embarazada.** Su médico decidirá si se le puede administrar este medicamento.
- **Hable con su médico si tiene previsto quedarse embarazada** mientras recibe tratamiento con este medicamento.
- **Si se queda embarazada** durante el tratamiento con Saphnelo, informe a su médico. Le indicará si debe interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Lactancia

- **Antes de comenzar el tratamiento con Saphnelo, informe a su médico si está dando el pecho.** Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Su médico le indicará si debe interrumpir el tratamiento con este medicamento durante la lactancia o si debe interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. Cómo usar Saphnelo

Un enfermero o un médico le administrarán Saphnelo.

- La dosis recomendada es de 300 mg.
- Se administra mediante goteo en una vena (perfusión intravenosa) durante 30 minutos.
- Se administra cada 4 semanas.

Si falta a una cita en la que vaya a administrarse Saphnelo, llame a su médico lo antes posible para programar otra cita.

Interrupción del tratamiento con Saphnelo

Su médico decidirá si debe dejar de recibir este medicamento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Reacciones alérgicas graves:

Las reacciones alérgicas graves (anafilaxia) son poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas). **Solicite atención médica inmediatamente o acuda al servicio de urgencias más próximo** si presenta alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica grave:

- hinchazón de la cara, la lengua o la boca
- dificultad para respirar
- sensación de desmayo, mareo o aturdimiento (debido a un descenso de la tensión arterial).

Otros efectos adversos:

Informe a su médico o enfermero si nota alguno de los efectos adversos siguientes.

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

- infecciones de nariz o garganta
- infección en el pecho (*bronquitis*)

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

- infecciones de los senos paranasales o los pulmones
- herpes zóster, una erupción cutánea roja que puede provocar dolor y escozor
- reacciones alérgicas (*hipersensibilidad*)
- reacciones a la perfusión: pueden producirse en el momento de la perfusión o poco después; los síntomas pueden consistir en dolor de cabeza, ganas de vomitar (*náuseas*), vómitos, cansancio o debilidad intensos (*fatiga*) y mareo.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- dolor de las articulaciones (artralgia)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Saphnelo

El médico, enfermero o farmacéutico es responsable de la conservación de este medicamento. Los detalles de conservación son los siguientes:

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y la caja después de «EXP/CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar ni agitar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Saphnelo

- El **principio activo** es anifrolumab. Cada vial contiene 300 mg de anifrolumab.
- Los **demás componentes** son histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, clorhidrato de lisina, trehalosa dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Saphnelo se suministra en una solución concentrada clara a opalescente, incolora o ligeramente amarillenta.

Saphnelo está disponible en envases que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

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

Saphnelo se suministra en un vial monodosis. La solución para perfusión debe ser preparada y administrada por un profesional sanitario, utilizando la siguiente técnica aséptica:

Preparación de la solución

1. Inspeccione visualmente el vial en busca de partículas y cambios de color. Saphnelo es una solución clara a opalescente, incolora o ligeramente amarillenta. Deseche el vial si la solución está turbia, presenta cambios de color o se observan partículas visibles. No agite el vial.
2. Diluya 2,0 ml de la solución para perfusión de Saphnelo en una bolsa de perfusión hasta 50 ml o 100 ml con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
3. Mezcle la solución invirtiendo la bolsa con suavidad. No la agite.
4. Debe desecharse todo el concentrado que quede en el vial.
5. Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la dilución durante 24 horas a 2 °C-8 °C o durante 4 horas a temperatura ambiente. Deseche la solución diluida si no la utiliza en ese tiempo.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación tras la dilución y antes del uso son responsabilidad del usuario.

Administración

1. Se recomienda administrar la solución para perfusión inmediatamente después de su preparación. Si la solución para perfusión se ha conservado en nevera, deje que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) antes de la administración.
2. Administre la solución para perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril de 0,2 a 15 micras con baja unión a proteínas o un filtro adicional.
3. Una vez finalizada la perfusión, lave el equipo con 25 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se ha administrado toda la solución para perfusión.
4. No administre conjuntamente otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

Eliminación

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

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para anifrolumab, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos poscomercialización disponibles sobre artralgia, se incluyen 11 casos con una estrecha relación temporal y la causalidad con anifrolumab se considera al menos posible, y otros 16 casos con un tiempo de aparición inferior a 14 días. Además, se han notificado dos casos de reprovocación positiva, incluido el caso desencadenante francés cuya relación causal se considera probable. En general, estos casos proporcionan pruebas suficientes para apoyar una relación causal entre anifrolumab y artralgia. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen anifrolumab debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para anifrolumab, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen anifrolumab no se modifica en base a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.