

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saphnelo concentrado para solución para perfusión **300 mg/2mL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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 anifrolumab 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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 acuden 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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
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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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.

Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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 ($\geq 80\%$) 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 antiADNdc a lo largo del tiempo hasta la semana 52.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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;

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

- 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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)	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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 \geq 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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 ($60\text{-}89 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) o moderada ($3059 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$) de la FGe y en los pacientes con una función renal normal ($\geq 90 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con LES y una disminución grave de la FGe o enfermedad renal terminal ($<30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$); el anifrolumab no se elimina por vía renal.

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con CPCO $> 2 \text{ mg/mg}$. 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 $\leq 2,0$ 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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

L-histidina, Monohidrato de clorhidrato de L-histidina, Clorhidrato de L-lisina, a,a-Trehalosa dihidrato, Polisorbato 80, Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Vida útil

Vial sin abrir

Ver fecha de caducidad indicada en el envase.

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

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

Conservar en el envase 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 X 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SAPHNELO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 300 mg/2mL**

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.

Importador y titular del registro sanitario: AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea N° 3477, 2do Piso, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricación y Acondicionamiento primario por: AstraZeneca Nijmegen B.V, Lagelandseweg 78, Nijmegen, 6545 CG, Países Bajos.

Acondicionamiento secundario por: AstraZeneca AB, Forskargatan-18, ~~SE-151-85~~ Södertälje, 151 85, Suecia.