

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Saphnelo 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 150 mg анифролумаб (anifrolumab).

Един флакон с 2,0 ml концентрат съдържа 300 mg анифролумаб (150 mg/ml).

Анифролумаб е човешко имуноглобулин G1 капа (IgG1κ) моноклонално антитяло, произведено в миши миеломни клетки (NS0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачен до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с pH 5,9.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Saphnelo е показан като допълваща терапия за лечение на възрастни пациенти с умерено тежък до тежък активен автоантитела-положителен системен лупус еритематодес (СЛЕ), въпреки стандартната терапия.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в лечението на СЛЕ.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg, приложена като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, на всеки 4 седмици.

При пациенти с анамнеза на реакции, свързани с инфузията, може да се приложи премедикация (напр., антихистаминов лекарствен продукт) преди инфузията на анифролумаб (вж. точка 4.4).

#### *Пропусната доза*

Ако се пропусне планирана доза, терапията трябва да се приложи възможно най-скоро. Между дозите трябва да се поддържа минимален интервал от 14 дни.

## Специални популации

### *Старческа възраст (възраст $\geq 65$ години)*

Не е необходимо коригиране на дозата. Има ограничена информация при пациенти на възраст  $\geq 65$  години ( $n=20$ ); липсват данни при пациенти на възраст над 75 години (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата. Липсва опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Saphnelo при деца и юноши (на възраст  $<18$  години) все още не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Saphnelo не трябва да се прилага като интравенозна инжекция под налягане или болус инжекция.

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор Saphnelo се прилага като инфузия в продължение на 30 минути през система за интравенозна инфузия, съдържаща вграден стерил филтър или допълнителен филтър 0,2 до 15 микрона, слабо свързващ белтъци.

Ако пациентът развие инфузионна реакция, скоростта на инфузия може да се забави или прекъсне.

След завършване на инфузията, комплектът за инфузия трябва да се промие с 25 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира, че е приложен целият инфузионен разтвор.

Не прилагайте едновременно никакви други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложението, вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Групи пациенти, изключени от клиничните проучвания.

Анифролумаб не е проучван при пациенти в комбинация с други биологични терапии, включително и таргетни терапии срещу В-клетки. Поради това, лечението с анифролумаб не се препоръчва в комбинация с биологични терапии.

Анифролумаб не е проучван при пациенти с тежък активен лупус на централната нервна система или тежък активен лупусен нефрит (вж. точка 5.1).

### Свръхчувствителност

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия след приложение на анифролумаб (вж. точка 4.8).

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност (включително ангиоедем) при 0,6% от пациентите, получаващи анифролумаб в 52-седмични плацебо контролирани клинични изпитвания.

При пациенти с анамнеза за реакции, свързани с инфузията, и/или свръхчувствителност може да се приложи премедикация (напр. антихистаминов лекарствен продукт) преди инфузията на анифролумаб (вж. точка 4.2).

Ако възникне сериозна реакция, свързана с инфузията, или сериозна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия), приложението на анифролумаб трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходяща терапия.

### Инфекции

Анифролумаб повишава риска от респираторни инфекции и херпес зостер (наблюдавани са случаи на дисеминиран херпес зостер), вижте точка 4.8. Пациентите със СЛЕ, които приемат също така имunosупресори, могат да са с повишен риск от инфекции с херпес зостер.

В контролирани клинични изпитвания са настъпили сериозни и понякога летални инфекции (включително пневмония), включително при пациенти, приемащи анифролумаб.

Поради механизма на действие, анифролумаб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хронична инфекция, анамнеза за рецидивирани инфекции или известни рискови фактори за инфекция. Лечение с анифролумаб не трябва да се започва при пациенти с каквато и да е клинично значима активна инфекция докато инфекцията не отзвучи или не е проведено адекватно лечение. Пациентите трябва да се инструктират да потърсят медицинска помощ при поява на признаци или симптоми на клинично значима инфекция. Ако пациент развие инфекция или не се повлияе от стандартна терапия, той трябва да бъде внимателно наблюдаван и прецизно да се обмисли прекратяване на терапията с анифролумаб докато инфекцията отзвучи.

Не са провеждани проучвания при пациенти с анамнеза за първичен имунен дефицит.

Плацебо-контролираните клинични изпитвания изключват пациенти с анамнеза за активна туберкулоза (ТБ) или латентна ТБ, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Преди започване на анифролумаб при пациенти с нелекувана латентна ТБ, трябва да се обсъди антитуберкуозна (анти-ТБ) терапия.

Анифролумаб не трябва да се прилага при пациенти с активна ТБ.

### Имунизации

Липсват данни за имунния отговор към ваксини.

Преди да се започне терапията трябва да се обмисли завършване на всички необходими имунизации в съответствие с действащите препоръки за имунизация. Едновременната употреба на живи или атенюирани ваксини трябва да се избягва при пациенти, лекувани с анифролумаб.

#### Злокачествени заболявания

Влиянието на лечението с анифролумаб върху възможното развитие на злокачествени заболявания не е известно. Не са провеждани проучвания при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване; все пак пациенти с плоскоклетъчен или базално-клетъчен рак на кожата и рак на маточната шийка, които са били напълно ексцизирани или адекватно лекувани, отговарят на условията за включване в клиничните изпитвания за СЛЕ.

В 52-седмичните плацебо-контролирани клинични изпитвания при всяка доза се съобщава за злокачествено новообразувание (включително немеланомен рак на кожата) при 1,2% от пациентите, получаващи анифролумаб, в сравнение с 0,6% от пациентите, получаващи плацебо (честота, коригирана спрямо експозицията [EAIR, exposure-adjusted incidence rate]: съответно 1,2 и 0,7 събития на 100 пациентогодини [PY, patient years]). Злокачествени заболявания с изключение на немеланомен рак на кожата са наблюдавани при 0,7% и 0,6% от пациентите, получаващи съответно анифролумаб и плацебо. При пациентите, получаващи анифролумаб, злокачествените заболявания, наблюдавани при повече от един пациент, са рак на гърдата и плоскоклетъчен рак.

Трябва да се има предвид индивидуалното съотношение полза-риск при пациентите с известни рискови фактори за развитие или рецидив на злокачествено заболяване. Трябва да се внимава, когато се обмисля продължаване на терапията при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не се очаква анифролумаб да се матаболизира от чернодробните ензими или да се елиминира през бъбреците.

Образуването на някои CYP450 ензими се потиска от повишените нива на някои цитокини по време на хронично възпаление. Анифролумаб в умерена степен потиска нивата на някои цитокини; влиянието върху активността на CYP450 не е известно. При пациенти, лекувани с други лекарства с тесен терапевтичен индекс, които са субстрати на CYP, при които дозата се коригира индивидуално (напр. варфарин), се препоръчва терапевтичен мониторинг.

#### Имунен отговор

Съпътстващото приложение на анифролумаб с ваксини не е проучено (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Има ограничени данни (за по-малко от 300 изхода на бременност) от употребата на Saphnelo при бременни жени.

Проучванията при животни са неубедителни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Saphnelo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако възможната полза не оправдава потенциалния риск.

## Кърмене

Не е известно дали анифролумаб се екскретира в кърмата. Анифролумаб е открит в млякото на женски маймуни циномолгус (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението със Saphnelo, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета при хора.

Проучвания при животни не показват нежелани ефекти на анифролумаб по отношение на косвените показатели на фертилитета (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Saphnelo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщените нежелани лекарствени реакции по време на лечение с анифролумаб са инфекция на горните дихателни пътища (34%), бронхит (11%), реакция, свързана с инфузията, (9,4%) и херпес зостер (6,1%). Най-честата сериозна нежелана реакция е херпес зостер (0,4%).

### Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени от контролирани клинични изпитвания и постмаркетингови данни, са класифицирани по системо-органен клас на MedDRA (СОК на Медицинския речник за регулаторни дейности), вижте Таблица 1. В рамките на всеки СОК, предпочитаните термини са подредени в низходящ ред на честота и след това в низходящ ред на сериозността. Честотата на поява на нежеланите реакции е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1 Нежелани реакции**

| СОК по MedDRA                 | Предпочитани термини по MedDRA        | Честота              |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Инфекции и инфестации         | Инфекция на горните дихателни пътища* | Много чести          |
|                               | Бронхит*                              | Много чести          |
|                               | Херпес зостер                         | Чести                |
|                               | Инфекция на дихателните пътища*       | Чести                |
| Нарушения на имунната система | Свръхчувствителност                   | Чести                |
|                               | Анафилактична реакция                 | Нечести <sup>§</sup> |

**Таблица 1      Нежелани реакции**

| <b>СОК по MedDRA</b>                                                      | <b>Предпочитани термини по MedDRA</b> | <b>Честота</b>       |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан           | Артралгия                             | С неизвестна честота |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Реакция, свързана с инфузията         | Чести                |

\* Групирани термини: инфекция на горните дихателни пътища (включително инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, фарингит); бронхит (включително бронхит, вирусен бронхит, трахеобронхит); инфекция на дихателните пътища (включително инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, бактериална инфекция на дихателните пътища).

§ Вижте „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“ по-долу и точка 4.4.

### Дългосрочна безопасност

Пациентите, които са завършили Изпитвания 1 и 2 (основни изпитвания фаза III) до Седмица 52, са подходящи да продължат лечението в рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано дългосрочно продължение (LTE, long-term extension) за допълнителни 3 години (вж. точка 5.1). Общият профил на дългосрочна безопасност на анифролумаб съответства на данните от 52-седмичните изпитвания.

### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

#### *Свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията*

Честотата на реакциите на свръхчувствителност е 2,8% в групата, получаваща анифролумаб, и 0,6% в групата, получаваща плацебо. Всички реакции на свръхчувствителност са съобщени в рамките на първите 6 инфузии. Реакциите на свръхчувствителност са предимно леки до умерени по интензивност и не водят до прекратяване на лечението с анифролумаб. Съобщена е една сериозна нежелана лекарствена реакция на свръхчувствителност по време на първата инфузия на пациент; пациентът е продължил да получава анифролумаб с премедикация за следващите инфузии.

В програмата за развитие на СЛЕ е съобщено за анафилактична реакция при 0,1% (1/837) от пациентите; събитието е настъпило след приложението на 150 mg анифролумаб, пациентът е лекуван и се е възстановил (вж. точка 4.4).

Честотата на реакциите, свързани с инфузията, е 9,4% в групата, получаваща анифролумаб, и 7,1% в групата, получаваща плацебо. Реакциите, свързани с инфузията, са леки или умерени по интензивност (най-честите симптоми са главоболие, гадене, повръщане, умора и замаяност); никоя не е сериозна и никоя не води до прекратяване на приема на анифролумаб. Реакциите, свързани с инфузията, най-често са съобщени при започването на лечението, при първата и втората инфузия, и по-малко съобщения при следващите инфузии.

#### *Респираторни инфекции*

Съобщените честоти за анифролумаб в сравнение с плацебо са; инфекция на горните дихателни пътища (34,4% спрямо 23,2%), бронхит (10,7% спрямо 5,2%) и инфекция на дихателните пътища (3,3% спрямо 1,5%). Инфекциите са предимно несериозни, леки или умерени по интензивност и отзвучават без прекратяване на терапията с анифролумаб (вж. точка 4.4).

### *Херпес зостер*

В 52-седмичните клинични изпитвания честотата на инфекциите с херпес зостер е 6,1% в групата, получаваща анифролумаб, и 1,3% в групата, получаваща плацебо (вж. точка 4.4), средното време до началото е 139 дни (диапазон 2-351 дни). Впоследствие в LTE честотата намалява с времето.

Инфекциите с херпес зостер са предимно с локализирана кожна проява, леки или умерени по интензивност и отзвучават без прекратяване на терапията с анифролумаб. Съобщени са случаи със засягане на множество дерматомии и случаи на дисеминирано заболяване (включително засягане на централната нервна система) (вж. точка 4.4).

### Имуногенност

В изпитвания фаза III са открити антилекарствени антитела, появяващи се в хода на лечението, при 6 от 352 (1,7%) пациенти, лекувани с анифролумаб в препоръчителната схема на прилагане по време на 60-седмичния период на проучване.

В LTE фаза III (от 2 до 4 години на лечение) са открити антилекарствени антитела, появяващи се в хода на лечението, при допълнително 5 пациенти, лекувани с анифролумаб.

Поради методологични ограничения клиничната значимост на тези находки не е известна.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В клинични изпитвания са прилагани дози до 1 000 mg интравенозно при пациенти със СЛЕ без данни за доза-ограничаваща токсичност.

Няма специфично лечение за предозиране с анифролумаб. Ако възникне предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично с подходящо мониториране, както е необходимо.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Моноклонални антитела, АТС код: L04AG11.

### Механизъм на действие

Анифролумаб е човешко имуноглобулин G1 капа моноклонално антитяло, което се свързва към субединица 1 на тип I интерфероновия рецептор (IFNAR1) с висока специфичност и афинитет. Това свързване инхибира предаването на сигнала на тип I IFN, като по този начин блокира биологичната активност на тип I IFNs. Анифролумаб също така индуцира интернализацията на IFNAR1, като по този начин намалява нивата на IFNAR1 на клетъчната повърхност, достъпни за сглобяване на рецептора. Блокирането на рецептор-медираната тип I IFN сигнализация потиска гена, отговорен за експресия на IFN, както и последващите възпалителни и имунологични процеси. Инхибирането на тип I IFN блокира диференциацията на плазматичните клетки и нормализира субпопулациите на периферните Т-клетки, възстановявайки баланса между придобития и вродения имунитет, който е нарушен при СЛЕ.



### Фармакодинамични ефекти

При възрастни пациенти със СЛЕ приложението на анифролумаб в дози  $\geq 300$  mg, посредством интравенозна инфузия на всеки 4 седмици, показва устойчива неутрализация ( $\geq 80\%$ ) на 21-генна фармакодинамична сигнатура за интерферон тип I в кръвта. Това потискане се наблюдава още на 4-тата седмица след лечението и/или се запазва, или допълнително се потиска през 52-седмичния период на лечение. След спиране на анифролумаб в края на 52-седмичния период на лечение в клиничните изпитвания за СЛЕ, тип I IFN ФД маркер в кръвни проби се връща до изходните нива в рамките на 8 до 12 седмици.

Анифролумаб 150 mg интравенозно (i.v.) показва  $<20\%$  потискане на генната сигнатура в ранните времеви моменти, което достига максимум от  $<60\%$  до края на периода на лечение.

При пациенти със СЛЕ с положителни анти-dsDNA антитела изходно, лечението с анифролумаб 300 mg води до числено намаляване на анти-dsDNA антитела във времето до 52-та седмица.

При пациенти с ниски нива на комплемента (C3 и C4) се наблюдава повишаване на нивата на комплемента при пациентите, получаващи анифролумаб до 52-та седмица.

### Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на анифролумаб са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, Фаза III проучвания с 52-седмичен период на лечение (Изпитване 1 [TULIP 1] и Изпитване 2 [TULIP 2]). Пациентите са диагностицирани със СЛЕ съгласно критериите за класификация на Американски колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (1997).

Всички пациенти са на възраст  $\geq 18$  години и са имали умерено тежко до тежко заболяване със скор на индекса за болестна активност 2000 за СЛЕ (SLEDAI-2K, SLE Disease Activity Index 2000)  $\geq 6$  точки, ниво на органно засягане въз основа на оценката на BILAG (British Isles Lupus Assessment Group - Британската група за оценка на СЛЕ) и скор  $\geq 1$  по PGA (Physician's Global Assessment – Обща оценка на лекаря), въпреки получаването на стандартна терапия за СЛЕ, състояща се изходно или от един перорален кортикостероид (КС), или от някаква комбинация на перорални кортикостероиди, антималярни средства и/или имunosупресори. С изключение на пероралните КС (преднизон или еквивалент), където постепенното намаляване е част на протокола, по време на клиничните изпитвания пациентите продължават да получават тяхната настояща терапия за СЛЕ в установени дози. Пациентите, които са имали тежък активен лупусен нефрит, и пациентите, имали тежък активен лупус на централната нервна система, са изключени. Употребата на други биологични лекарствени средства и циклофосфамид не е разрешена по време на клиничните изпитвания. Пациентите, които получават други биологични терапии, трябва да завършат период на изчистване не по-малко от 5 полуживота преди включване в проучването. И двете проучвания са проведени в Северна Америка, Европа, Южна Америка и Азия. Пациентите са получавали анифролумаб или плацебо, приложени чрез интравенозна инфузия на всеки 4 седмици.

Изпитване 1 (N=457) и Изпитване 2 (N=362) са сходни по дизайн.

В Изпитване 1 първичната крайна точка е отговорът по SLE Responder Index (SRI-4), определен като отговаряне на всеки от следните критерии в Седмица 52 в сравнение с изходното ниво:

- Намаляване с  $\geq 4$  точки на SLEDAI-2K спрямо изходното ниво;
- Без нови засегнати органни системи, определени като 1 или повече BILAG A или 2 или повече BILAG B пункта в сравнение с изходното ниво;
- Без влошаване спрямо изходното ниво на активността на лупус, определена като повишение с  $\geq 0,30$  точки на 3-точковата PGA визуална аналогова скала (visual analogue scale, VAS);

- Без употреба на ограничени лекарства извън праговите количества, позволени по протокол;
- Без преустановяване на лечението.

В Изпитване 2 първичната крайна точка е отговорът по British Isles Lupus Assessment Group въз основа на Composite Lupus Assessment (BICLA) в Седмица 52, определен като подобрене на всички органни домейни с умерена или тежка активност на изходно ниво:

- Намаляване на всички изходни скорове BILAG A до B/C/D и изходни скорове BILAG B до C/D, без влошаване на BILAG в други органни системи, определено като нов BILAG A скор  $\geq 1$  или нови BILAG B скорове  $\geq 2$ ;
- Без влошаване спрямо изходното ниво на SLEDAI-2K, където влошаването е определено като повишаване спрямо изходното ниво с  $>0$  точки;
- Без влошаване спрямо изходното ниво на активността на лупус, където влошаването е определено като повишаване с  $\geq 0,30$  точки на 3-точковата PGA VAS;
- Без употреба на ограничени лекарства извън праговите количества, позволени по протокол;
- Без преустановяване на лечението.

Вторичните крайни точки за ефикасност в двете проучвания включват поддържане на намалението на ПКС и годишната честота на пристъпите. В двете проучвания се оценява ефикасността на анифролумаб 300 mg спрямо плацебо.

Демографските данни на пациентите като цяло са сходни в двете изпитвания; средната възраст е 41,3 и 42,1 години (диапазон 18-69), 4,4% и 1,7% са на възраст  $\geq 65$  години, 92% и 93% са жени, 71% и 60% са от бялата раса, 14% и 12% са тъмнокожи/афроамериканци и 5% и 17% са азиатци, съответно в Изпитвания 1 и 2. И в двете изпитвания, 72% от пациентите са имали висока болестна активност (скор  $\geq 10$  по SLEDAI-2K). В Изпитванията 1 и 2 съответно, 47% и 49% са имали тежко заболяване (BILAG A) най-малко в 1 органна система, а 46% и 47% от пациентите са имали умерено тежко заболяване (BILAG B) най-малко в 2 органни системи. Най-често засегнатите органни системи (BILAG A или B изходно) са лигавиците и кожата (Изпитване 1: 87%, Изпитване 2: 85%) и мускуло-скелетната система (Изпитване 1: 89%, Изпитване 2: 88%).

В Изпитвания 1 и 2, 90% от пациентите (и в двете изпитвания) са серопозитивни за анти-нуклеарни антитела (ANA, anti-nuclear antibodies), а 45% и 44% - за анти-двойноверижна ДНК антитела (anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA); 34% и 40% от пациентите имат ниско ниво на С3, а 21% и 26% имат ниско ниво на С4.

Изходните съпътстващи лекарства за стандартна терапия включват перорални кортикостероиди (Изпитване 1: 83%, Изпитване 2: 81%), антималярийни средства (Изпитване 1: 73%, Изпитване 2: 70%) и имunosупресори (Изпитване 1: 47%, Изпитване 2: 48%; включително азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин). За пациентите, приемащи перорални КС (преднизон или еквивалент) изходно, средната дневна доза е 12,3 mg в Изпитване 1 и 10,7 mg в Изпитване 2. По време на седмици 8-40 пациенти с изходна доза на пероралните КС  $\geq 10$  mg/дневно трябва постепенно да намалят тяхната доза на перорален КС до  $\leq 7,5$  mg/дневно, освен ако няма влошаване на болестната активност.

За отговора BICLA и SRI(4) пациентите, които са се оттеглили от лечението преди Седмица 52, се считат за неотговорили. В Изпитване 1 и 2 съответно 35 (19%) и 27 (15%) пациенти, получаващи анифролумаб, и 38 (21%) и 52 (29%) пациенти, получаващи плацебо, са се оттеглили от лечението преди Седмица 52. Резултатите са представени в Таблица 2.

**Таблица 2 Резултати за ефикасността при възрастни със СЛЕ в Изпитване 1 и Изпитване 2**

|                                                                                | Изпитване 1           |                      | Изпитване 2           |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
|                                                                                | Анифролумаб<br>300 mg | Плацебо              | Анифролумаб<br>300 mg | Плацебо              |
| Отговор по BICLA на Седмица 52*                                                |                       |                      |                       |                      |
| Процент на отговор, % (n/N)                                                    | 47,1 (85/180)         | 30,2 (55/184)        | 47,8 (86/180)         | 31,5 (57/182)        |
| Разлика % (95% ДИ)                                                             | 17,0 (7,2; 26,8)      |                      | 16,3 (6,3; 26,3)      |                      |
| Компоненти на отговора по BICLA:                                               |                       |                      |                       |                      |
| Подобрение на BILAG, n (%) †                                                   | 85 (47,2)             | 58 (31,5)            | 88 (48,9)             | 59 (32,4)            |
| Няма влошаване на SLEDAI-2K, n (%) †                                           | 121 (67,2)            | 104 (56,5)           | 122 (67,8)            | 94 (51,6)            |
| Няма влошаване на PGA, n (%) †                                                 | 117 (65,0)            | 105 (57,1)           | 122 (67,8)            | 95 (52,2)            |
| Без прекратяване на лечението, n (%)                                           | 145 (80,6)            | 146 (79,3)           | 153 (85,0)            | 130 (71,4)           |
| Без употреба на ограничено лекарство извън допустимия за протокола праг, n (%) | 140 (77,8)            | 128 (69,6)           | 144 (80,0)            | 123 (67,6)           |
| Отговор по SRI-4 на Седмица 52                                                 |                       |                      |                       |                      |
| Процент на отговор, % (n/N) †                                                  | 49,0 (88/180)         | 43,0 (79/184)        | 55,5 (100/180)        | 37,3 (68/182)        |
| Разлика % (95% ДИ)                                                             | 6,0 (-4,2; 16,2)      |                      | 18,2 (8,1; 28,3)      |                      |
| Устойчиво намаление на пероралните КС <sup>1</sup>                             |                       |                      |                       |                      |
| Процент на отговор, % (n/N) †                                                  | 49,7 (51/103)         | 33,1 (34/102)        | 51,5 (45/87)          | 30,2 (25/83)         |
| Разлика % (95% ДИ)                                                             | 16,6 (3,4; 29,8)      |                      | 21,2 (6,8; 35,7)      |                      |
| Честота на пристъпите                                                          |                       |                      |                       |                      |
| Оценка на годишната честота на пристъпите, (95% ДИ)                            | 0,57<br>(0,43; 0,76)  | 0,68<br>(0,52; 0,90) | 0,43<br>(0,31; 0,59)  | 0,64<br>(0,47; 0,86) |
| Оценка на съотношението на честотата (95% ДИ)                                  | 0,83 (0,61; 1,15)     |                      | 0,67 (0,48; 0,94)     |                      |

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment – комбинирана оценка на лупуса на Британската група за оценка на СЛЕ; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group - Британската група за оценка на СЛЕ, PGA: Physician's Global Assessment - Обща оценка на лекаря; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 - индекс за болестна активност 2000 за системен лупус еритематозус; SRI-4: SLE Responder Index - индекс за отговор при СЛЕ.

Всички пациенти са получили стандартна терапия.

\* BICLA и SRI(4) се основават на съставната оценка, където прекратяването на лечението или ограничената употреба на лекарства са част от критериите за отговор.

† Пациенти, които прекратяват лечението или използват ограничени лекарства извън допустимия за протокола праг, се считат за не-респондери.

<sup>1</sup> Подгрупа пациенти с перорални КС  $\geq 10$  mg/дневно изходно. Респондери се определят като пациенти с намаление на дозата на пероралните КС до  $\leq 7,5$  mg/дневно на Седмица 40, задържащо се до Седмица 52.

#### *Дългосрочно продължение*

Пациентите, които са завършили Изпитвания 1 и 2 (основни изпитвания) до Седмица 52, са подходящи да продължат лечението в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано 3-годишно LTE. Пациентите, които са получавали анифролумаб 150 mg или 300 mg в Изпитвания 1 и 2, в LTE са получавали анифролумаб 300 mg. Пациентите, които са получавали плацебо в Изпитвания 1 и 2, в LTE повторно са рандомизирани 1:1 да получават или

анифролумаб 300 mg, или плацебо, в резултат на което приблизителното съотношение анифролумаб 300 mg:плацебо в LTE е 4:1.

Дългосрочната ефикасност е оценена при пациенти, получавали анифролумаб 300 mg или плацебо в основното изпитване и продължават да получават същото лечение в LTE (анифролумаб N=257; плацебо N=112). От тях 69% от пациентите, получавали анифролумаб (177/257), и 46% от пациентите, получавали плацебо (52/112), са завършили общо 4 години на лечение. На Седмица 208 средният скор по SLEDAI-2K (стандартна грешка [SE, standard error]) е 3,4 (0,25) и 4,0 (0,46) при пациенти, получавали съответно анифролумаб (n=140) и плацебо (n=44).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с анифролумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на системен лупус еритематозус (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните (ФК) свойства на анифролумаб са проучени при възрастни пациенти със СЛЕ след интравенозни дози в диапазона от 100 до 1 000 mg, веднъж на всеки 4 седмици, и при здрави доброволци след еднократна доза.

Анифролумаб проявява нелинейни ФК свойства в диапазона на доза от 100 mg до 1 000 mg. ФК експозиция намалява по-бързо при дози по-ниски от 300 mg на всеки 4 седмици (препоръчителната доза).

### Абсорбция

Анифролумаб се прилага чрез интравенозна инфузия.

### Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, изчислените централни и периферни обеми на разпределение за анифролумаб са съответно 2,93 l (с 26,9% интериндивидуална вариабилност на коефициента на вариация [CV]) и 3,3 l, съответно за пациент с телесно тегло 69,1 kg.

### Биотрансформация

Анифролумаб е белтък, поради което не са провеждани специфични проучвания на метаболизма.

Анифролумаб се елиминира чрез прицелен IFNAR-медиран път на елиминиране и ретикулоендотелната система, където се очаква анифролумаб да се разгради до малки пептиди и отделни аминокиселини от протеолитичните ензими, които са широко разпространени в организма.

### Елиминиране

Поради насищане на IFNAR1-медирания клирънс при по-високите дози, увеличението на експозицията е по-голямо отколкото пропорционалното на дозата.

От популационното фармакокинетично моделиране изчисленият типичен системен клирънс (CL) е 0,193 l/дневно с 33,0% интериндивидуална вариабилност на коефициента на вариация

(CV). Средният CL намалява бавно във времето, с намаление от 8,4% след 1 година на лечение. След дългосрочни наблюдения е установено, че клирънсът на анифролумаб е стабилен в годините от 2 до 4 на лечението.

Въз основа на популационния ФК анализ, серумните концентрации са под откриваемите при повечето пациенти (95%), приблизително 16 седмици след приема на последната доза анифролумаб, когато анифролумаб е бил прилаган в продължение на една година.

#### Специални популации

Няма клинично значима разлика в системния клирънс на базата на възрастта, расата, етническата принадлежност, региона, пола, интерфероновия (IFN) статус или телесното тегло, което да изисква коригиране на дозата.

##### *Пациенти в старческа възраст (възраст $\geq 65$ години)*

Въз основа на популационния ФК анализ, възрастта (диапазон 18 до 69 години) не повлиява клирънса на анифролумаб; комплектът данни за популационна ФК включва 20 (3%) пациенти на възраст  $\geq 65$  години.

##### *Бъбречно увреждане*

Не са провеждани специфични клинични проучвания за изследване на ефекта на бъбречното увреждане върху анифролумаб. Въз основа на популационния ФК анализ, клирънсът на анифролумаб е сравним при пациенти със СЛЕ с леко ( $60-89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и умерено намаление на стойностите на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR, estimated glomerular filtration rate) ( $30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и пациентите с нормална бъбречна функция ( $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Пациентите със СЛЕ със сериозно намаление на стойностите на eGFR или терминален стадий на бъбречна болест ( $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) са изключени от клиничните изпитвания; анифролумаб няма бъбречен клирънс.

Пациентите със съотношение протеин/креатинин в урината (UPCR, urine protein/creatinine ratio)  $>2 \text{ mg/mg}$  са изключени от клиничните изпитвания. Въз основа на популационния ФК анализ, повишеното съотношение протеин/креатинин в урината (UPCR) не повлиява значимо клирънса на анифролумаб.

##### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани специфични клинични проучвания за изследване на ефекта на чернодробното увреждане върху анифролумаб.

Като едно IgG1 моноклонално антитяло, анифролумаб се елиминира основно чрез катаболизъм и не се очаква да се подложи на метаболизъм от чернодробните ензими, тъй като е малко вероятно такива промени в чернодробната функция да имат някакъв ефект върху елиминирането на анифролумаб. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, изходните биомаркери на чернодробната функция (АЛТ и АСТ  $\leq 2,0 \times$  ГГН [горна граница на нормата] и общ билирубин) нямат клинично значим ефект върху клирънса на анифролумаб.

#### Взаимодействия

Въз основа на популационния ФК анализ, съпътстващата употреба на перорални кортикостероиди, антималярийни средства, имunosупресори (включително азатиоприн, метотрексат, микофенолат и мизорибин), НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства), АСЕ-инхибитори, инхибитори на HMG-CoA (3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А) редуктазата не повлияват значимо ФК на анифролумаб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

## Неклинични данни

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност или проучванията за токсичност при многократно прилагане при маймуни циномолгус.

## Мутагенност и канцерогенност

Анифролумаб е моноклонално антитяло, като такава проучвания за генотоксичност и канцерогенност не са провеждани.

При модели на гризачи за блокиране на IFNAR1 (interferon alpha/beta receptor subunit 1 – интерферон алфа/бета рецептор субединица 1) е наблюдаван повишен канцерогенен потенциал. Клиничното значение на тези резултати не е известно.

## Репродуктивна токсичност

### *Токсичност за развитието*

В проучване за пре- и постнатално развитие, проведено при маймуни циномолгус, е наблюдавана повишена честота на случаи на ембрио-фетална загуба; честотата на тези находки е в рамките на историческите контролни стойности и не е статистически значима. Значението на тези находки за хора не е известно. Не са наблюдавани ефекти върху майчиното или постнаталното развитие при експозиции до приблизително 28-пъти над максималната препоръчителна доза за хора (MRHD, maximum recommended human dose) на базата на AUC. Въз основа на наличните данни не може да се изключи потенциален ефект на анифролумаб върху зачеването и имплантирането.

### *Фертилитет*

Ефектите върху фертилитета при мъже и жени не са оценени пряко в проучвания при животни. В 9-месечното проучване с многократно прилагане на дози не са наблюдавани нежелани ефекти, свързани с анифролумаб, върху косвените показатели на фертилитета при мъже или жени, на базата на анализ на спермата, стадиране на сперматогенезата, менструалния цикъл, теглото на органите и хистопатологичните данни в репродуктивните органи при маймуни циномолгус при приблизително 58-пъти MRHD на базата на AUC.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Хистидин  
Хистидинов хидрохлорид монохидрат  
Лизинов хидрохлорид  
Трехалоза дихидрат  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

### Неотворен флакон

3 години.

### Разреден инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C и за 4 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се употреби веднага след разреждане. Ако не се употреби веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2°C – 8°C.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

### Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

**Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.**

**Да не се замразява или разклаща.**

### Разреден инфузионен разтвор

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

2,0 ml концентрат в прозрачен стъклен флакон тип I с еластомерна запушалка и сива отчупваща се алуминиева обкатка.

Опаковка от 1 флакон.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Saphnelo се доставя като еднородов флакон. Инжекционният разтвор трябва да се приготви и приложи от медицински специалист като се използва асептична техника както следва:

### Приготвяне на разтвора

1. Огледайте флакона за наличие на твърди частици и промяна в цвета. Saphnelo е прозрачен до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, има промяна в цвета или съдържа видими частици. Не разклащайте флакона.
2. Разредете 2,0 ml Saphnelo инфузионен разтвор в сак за интравенозна инфузия до 50 ml или 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
3. Смесете разтвора като внимателно го преобръщате. Не разклащайте.
4. Всеки концентрат, останал във флакона, трябва да се изхвърли.
5. Препоръчва се инфузионният разтвор да се прилага веднага след приготвяне. Ако инфузионният разтвор е бил съхраняван в хладилник (вж. точка 6.3), оставете го да достигне до стайна температура (15°C – 25°C) преди приложение.

## Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Швеция

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1623/001

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2022 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Швеция

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Saphnelo 300 mg концентрат за инфузионен разтвор  
анифролумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон с 2 ml концентрат съдържа 300 mg анифролумаб (150 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, лизинов хидрохлорид, трехалоза дихидрат, полисорбат 80, вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява или разклаща.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1623/001                      1 флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Saphnelo 300 mg стерилен концентрат  
анифролумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2 ml

**6. ДРУГО**

AstraZeneca

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Saphnelo 300 mg концентрат за инфузионен разтвор анифролумаб (anifrolumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Saphnelo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Saphnelo
3. Как да използвате Saphnelo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Saphnelo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Saphnelo и за какво се използва

##### Какво представлява Saphnelo

Saphnelo съдържа активното вещество анифролумаб, „моноклонално антитяло“ (вид специализиран белтък, който се прикрепя към специфична мишена в организма).

##### За какво се използва Saphnelo

Saphnelo се използва за лечение на **умерено тежък до тежък лупус** (системен лупус еритематодес, СЛЕ) при възрастни, чието заболяване не се контролира добре със стандартните лекарства („перорални кортикостероиди“, „имуносупресори“ и/или „антималарийни средства“).

Ще Ви бъде даден Saphnelo, както и Вашата стандартна терапия за лупус.

Лупусът е заболяване, при което системата, която се бори с инфекциите (имунната система), атакува Вашите собствени клетки и тъкани. Това причинява възпаление и увреждане на органите. Може да засегне почти всеки орган в тялото, включително кожата, ставите, бъбреците, мозъка и други органи. Може да причини болка, обриви, подуване на ставите, повишаване на температурата и да предизвика силна умора или слабост.

##### Как действа Saphnelo

Хората с лупус имат високи нива на белтъци, наречени „интерферони тип I“, които стимулират активността на имунната система. Анифролумаб се прикрепя към мишена (рецептор), върху който действат тези белтъци, като прекратява тяхното действие. По този начин блокирането на тяхното действие може да намали възпалението в организма Ви, което предизвиква признаците на лупус.

## **Ползите от използването на Saphnelo**

Saphnelo може да помогне за намаляване на активността на Вашия лупус и да намали броя на пристъпите на лупус, които имате. Ако приемате лекарства, наречени „перорални кортикостероиди“, използването на Saphnelo може също така да позволи на Вашия лекар да намали дневната доза на пероралните кортикостероиди, която е необходима да помогне за овладяването на Вашия лупус.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат Saphnelo**

### **Не трябва да Ви се дава Saphnelo**

- ако сте алергични към анифролумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

#### **Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви приложат Saphnelo:**

- ако смятате, че някога сте имали **алергична реакция** към това лекарство (вижте по-долу под „Внимавайте за признаци на сериозни алергични реакции и инфекции“).
- ако получите инфекция или имате симптоми на **инфекция** (вижте по-долу под „Внимавайте за признаци на сериозни алергични реакции и инфекции“).
- ако имате продължителна инфекция или, ако имате инфекция, която продължава да се повтаря.
- ако лупусът Ви засяга Вашите бъбреци или нервна система.
- ако имате, или сте имали злокачествено заболяване (рак).
- ако наскоро Ви е била направена имунизация (ваксина) или планирате да си направите ваксина. Докато се лекувате с това лекарство, не трябва да Ви се поставят определени видове ваксини („живи“ или „живи атенюирани“ ваксини).
- ако получавате друг биологичен лекарствен продукт (като например белимумаб за лупус).

Ако не сте сигурни, че някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Saphnelo.

### **Внимавайте за признаци на сериозни алергични реакции и инфекции**

Saphnelo може да причини **сериозни алергични реакции (анафилаксия)** вижте точка 4.

**Потърсете незабавно медицинска помощ**, ако смятате, че може да имате сериозна алергична реакция. Признаците могат да включват:

- оток на лицето, езика или устата
- задух
- усещане за слабост, замаяност или световъртеж (поради спадане на кръвното налягане).

Когато се лекувате със Saphnelo, може да сте изложени на по-висок риск от развитие на **инфекция**. **Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-бързо**, ако забележите признаци на някаква възможна инфекция, включително:

- повишена температура или грип-подобни симптоми
- мускулни болки
- кашлица или усещане за задух (това може да са признаци на инфекция на дихателните Ви пътища, вижте точка 4)
- парене при уриниране или уриниране по-често от обичайното
- диария или болки в стомаха
- червен кожен обрив, който може да причини болка и парене (това може да е признак на херпес зостер, вижте точка 4).

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Saphnelo**

- Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.
- Кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте си правили или ще си правите ваксина. Докато използвате това лекарство, не трябва да Ви се поставят определени видове ваксини. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди и по време на лечението със Saphnelo.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или ако планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

#### **Бременност**

Не е известно дали Saphnelo може да навреди на Вашето бъдещо дете.

- **Преди да започнете лечение със Saphnelo, уведомете Вашия лекар, ако сте бременна** или смятате, че може да сте бременна. Вашият лекар ще реши дали може да Ви бъде дадено това лекарство.
- **Говорете с Вашия лекар, ако планирате да забременеете** докато се лекувате с това лекарство.
- **Ако забременеете** докато се лекувате със Saphnelo, уведомете Вашия лекар. Те ще обсъдят с Вас дали трябва да спрете лечението с това лекарство.

#### **Кърмене**

- **Ако кърмите, уведомете Вашия лекар преди да започнете лечение със Saphnelo.** Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да спрете лечението с това лекарство докато кърмите или трябва да прекратите кърменето.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е това лекарство да повлияе върху способността Ви да шофирате и да работите с машини.

## **3. Как да използвате Saphnelo**

Медицинска сестра или лекар ще Ви даде Saphnelo.

- Препоръчителната доза е 300 mg.
- Прилага се посредством капкова инфузия във вена (интравенозна инфузия) в продължение на 30 минути.
- Прилага се на всеки 4 седмици.

**Ако пропуснете планирано посещение,** за да получите Saphnelo, обадете се на Вашия лекар възможно най-скоро, за да планирате друго посещение.

### **Прекратяване на лечението със Saphnelo**

Вашият лекар ще реши дали трябва да спрете лечението с това лекарство.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни алергични реакции:**

Сериозните алергични реакции (анафилаксия) са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).

**Потърсете незабавно медицинска помощ или отидете до най-близкото спешно отделение,** ако получите някой от следните признаци на сериозна алергична реакция:

- оток на лицето, езика или устата
- задух
- усещане за слабост, замаяност или световъртеж (поради спадане на кръвното налягане).

##### **Други нежелани реакции:**

Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от следните нежелани реакции.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекции на носа или гърлото
- инфекция в гръдния кош (*бронхит*)

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции на синусите или белия дроб
- херпес зостер (*херпес зостер*) – червен кожен обрив, който може да причини болка и парене
- алергични реакции (*реакции на свръхчувствителност*)
- инфузионни реакции – могат да се случат по време на инфузията или малко след нея; симптомите могат да включват главоболие, гадене, повръщане, усещане за прекомерна умора или слабост (*умора*) или усещане за замаяност

**С неизвестна честота** (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни)

- болка в ставите (*артралгия*)

##### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате Saphnelo

Лекарят, медицинската сестра или фармацевтът са отговорни за съхраняването на това лекарство. Изискванията относно съхранението са следните:

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява или разклаща.
- Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Saphnelo

- **Активното вещество** е анифролумаб. Всеки флакон съдържа 300 mg анифролумаб.
- **другите съставки** са хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, лизинов хидрохлорид, трехалоза дихидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### Как изглежда Saphnelo и какво съдържа опаковката

Saphnelo се доставя като прозрачен до опалесцентен, безцветен до бледожълт концентриран разтвор.

Saphnelo се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон.

### Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### Производител

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

За да се подобри проследимостта, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Saphnelo се доставя като еднородов флакон. Инфузионният разтвор трябва да се приготви и приложи от медицински специалист като се използва асептична техника както следва:

**Приготвяне на разтвора**

1. Огледайте съдържанието на флакона за видими частици и промяна в цвета. Saphnelo е прозрачен до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. Ако се установи, че разтворът е мътен, цветът е променен или има наличие на видими частици, флаконът трябва да се изхвърли. Не разклащайте флакона.

2. Разредете 2,0 ml Saphnelo инфузионен разтвор в сак за интравенозна инфузия до 50 ml или 100 ml с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
3. Смесете разтвора чрез внимателно преобръщане. Не разклащайте.
4. Всяко количество от концентрата, останало във флакона, трябва да се изхвърли.
5. От микробиологична гледна точка, веднъж разреден лекарственият продукт трябва да се употреби веднага. Ако не бъде употребен веднага, химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 2°C – 8°C или за 4 часа при стайна температура. Изхвърлете разредения разтвор, ако не го използвате в рамките на това време.

Ако не се употреби веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

#### Приложение

1. Препоръчва се инфузионният разтвор да се приложи веднага след приготвянето. Ако инфузионният разтвор е съхраняван в хладилник, оставете го да достигне до стайна температура (15°C до 25°C) преди приложението.
2. Приложете инфузионния разтвор интравенозно в продължение на 30 минути през интравенозна система, съдържаща вграден стерилен филтър или допълнителен филтър 0,2 до 15 микрона, слабо свързващ белтъци.
3. След завършване на инфузията, комплектът за инфузия трябва да се промие с 25 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира, че е приложен целият инфузионен разтвор.
4. През същата инфузионна система да не се прилагат едновременно други лекарствени продукти.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

#### **НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**



## **Научни заключения**

Предвид оценъния доклад на PRAC относно ПАДБ за анифролумаб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните постмаркетингови данни за артралгия, включващи 11 случая с тясна времева връзка и причинно-следствената връзка с анифролумаб се счита за най-малкото възможна, и други 16 случая с време до поява в рамките на 14 дни. Освен това се съобщават два случая на възобновяване на реакцията при повторно прилагане на лекарството, включително Френският отключващ случай, за който причинно-следствената връзка се счита за вероятна. Като цяло, тези случаи предоставят достатъчно доказателства в подкрепа на причинно-следствената връзка между анифролумаб и артралгия. PRAC заключава, че продуктовата информация за продукти, съдържащи анифролумаб, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за анифролумаб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) анифролумаб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.