

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saphnelo 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 150 mg anifrolumabia (anifrolumab).

Yksi 2,0 millilitran konsentraatti-injektiopullo sisältää 300 mg anifrolumabia (150 mg/ml).

Anifrolumabi on humaaninen monoklonaalinen immunoglobuliini G1 kappa (IgG1κ) -vasta-aine, joka on tuotettu hiiren myeloomasoluissa (NS0) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 5,9.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Saphnelo on tarkoitettu lisähoidoksi aikuisille potilaille, joiden keskivaikea tai vaikea autoantivasta-ainepositiivinen systeeminen lupus erythematosus (SLE/LED) on aktiivinen tavanomaisesta hoidosta huolimatta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Systeemisen lupus erythematosuksen hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sen toteuttamista.

#### Annostus

Suosittelun annos on 300 mg, joka annetaan 30 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon 4 viikon välein.

Potilaille, joilla on anamneesissa infuusion liittyviä reaktioita, voidaan antaa esilääkitystä (esim. antihistamiinia) ennen anifrolumabi-infuusiota (ks. kohta 4.4).

#### *Unohtunut annos*

Jos suunniteltu infuusio jää väliin, hoito on annettava mahdollisimman pian. Annosten väliin on jätettävä vähintään 14 päivän tauko.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Vähintään 65-vuotiaista tutkittavista on vain vähän tietoa (n = 20); yli 75-vuotiaista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Saphnelo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Laskimoon.

Saphnelo-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä bolusinjektiona laskimoon.

Saphnelo laimennetaan natriumkloridi-injektionesteellä (9 mg/ml, 0,9 %) ja annetaan sen jälkeen 30 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon infuusioletkulla, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2:n tai 0,22 mikrometrin letkunsisäinen suodatin.

Infuusionopeutta voidaan pienentää tai infuusio voidaan keskeyttää, jos potilaalle kehittyy infuusioreaktio.

Kun infuusio on valmis, infuusiövälineet on huuhdeltava 25 millilitralla natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), jotta potilas saa varmasti kaiken infuusionesteen.

Älä anna samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta mitään muita lääkevalmisteita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Kliinisistä tutkimuksista poissuljetut potilasryhmät

Anifrolumabia ei ole tutkittu yhdistelmänä muiden biologisten hoitojen kanssa, kuten B-soluihin kohdistettujen hoitojen kanssa. Siksi anifrolumabin käyttöä yhdistelmänä biologisten hoitojen kanssa ei suositella.

Anifrolumabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea aktiivinen keskushermostolupus tai vaikea aktiivinen lupusnefriitti (ks. kohta 5.1).

## Yliherkkyys

Anifrolumabin annon jälkeen on ilmoitettu vakavia yliherkkyysreaktioita, myös anafylaksia (ks. kohta 4.8).

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vakavia yliherkkyysreaktioita (myös angioedeemaa) ilmoitettiin 0,6 %:lla anifrolumabia saaneista potilaista.

Potilaille, joilla on anamneesissa infuusioon liittyviä reaktioita ja/tai yliherkkyyttä, voidaan antaa esilääkitystä (esim. antihistamiinia) ennen anifrolumabi-infusiota (ks. kohta 4.2).

Jos vakava infuusioon liittyvä reaktio tai yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) ilmenee, anifrolumabin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava.

## Infektiot

Anifrolumabihoito suurentaa hengitystieinfektioiden ja vyöruusun riskiä (disseminoituneen vyöruusun tapauksia on havaittu) ks. kohta 4.8. SLE-potilailla, jotka käyttävät myös immunosuppressantteja, saattaa olla suurentunut vyöruusun riski.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota, myös anifrolumabia saaneilla potilailla.

Anifrolumabin vaikutusmekanismin vuoksi valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on krooninen infektio, anamneesissa toistuvia infektiota, tai tiedossa olevia infektioiden riskitekijöitä. Anifrolumabihoitoa ei pidä aloittaa potilailla, joilla on mikä tahansa kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut tai asianmukaisesti hoidettu. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos kliinisesti merkittävän infektion oireita tai merkkejä ilmenee. Potilaita, joille kehittyy infektio tai jotka eivät saa vastetta tavanomaiseen hoitoon, on seurattava tiiviisti. Anifrolumabihoiton keskeyttämistä infektion parantumiseen asti on harkittava tarkoin.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on anamneesissa primaarinen immuunipuutos.

Lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa aktiivinen tuberkuloosi tai latentti tuberkuloosi, jos asianmukaisesti suoritettua hoitoa ei pystytty vahvistamaan. Jos potilaalla on hoitamaton latentti tuberkuloosi, on harkittava tuberkuloosin hoitoa ennen anifrolumabihoiton aloittamista. Anifrolumabia ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen tuberkuloosi.

## Rokotukset

Tietoja rokotteille muodostuvasta immuunivasteesta ei ole saatavilla.

Ennen hoidon aloittamista on harkittava kaikkien asiaankuuluvien rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuosituksen mukaisesti. Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden käyttöä on vältettävä anifrolumabihoitoa saavilla potilailla.

## Maligniteetit

Anifrolumabihoiton mahdollista vaikutusta maligniteettien kehittymiseen ei tunneta. Tutkimuksia potilailla, joilla on anamneesissa maligniteetteja, ei ole tehty. Potilaat, joilla oli täysin poistettu tai asianmukaisesti hoidettu ihon okasolu- tai tyvisolusyöpä tai kohdunkaulan syöpä, soveltuivat kuitenkin otettaviksi systeemistä lupus erythematosusta arvioineisiin kliinisiin tutkimuksiin.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pahanlaatuisia kasvaimia (myös ei-melanoomatyyppistä ihosyöpää) ilmoitettiin annoksesta riippumatta 1,2 %:lla anifrolumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,6 %:iin lumehoitoa saaneista potilaista (EAIR anifrolumabihoitoa

saaneilla 1,2 tapausta ja lumehoitoa saaneilla 0,7 tapausta sataa potilasvuotta kohti). Maligniteetteja, pois lukien ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, havaittiin 0,7 %:lla anifrolumabia saaneista ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Maligniteetit, joita ilmeni anifrolumabihoitoa saaneiden joukossa useammalla kuin yhdellä potilaalla, olivat rintasyöpä ja levyepiteelisyöpä.

Potilaskohtaisia hyötyjä ja riskejä on punnittava potilailla, joilla on tiedossa olevia maligniteetin kehittymisen tai uusiutumisen riskitekijöitä. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa hoidon jatkamista potilailla, joille on kehittynyt jokin maligniteetti.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Anifrolumabin ei odoteta metaboloituvan maksaentsyymien välityksellä eikä eliminoituvan munuaisten kautta.

Kroonisen inflammaation aikana tiettyjen sytokiinien suurentunut pitoisuus salpaa tiettyjen CYP450-entsyymien muodostusta. Anifrolumabi pienentää joidenkin sytokiinien pitoisuuksia vähäisessä määrin; tämän vaikutus CYP450-aktiivisuuteen ei ole tiedossa. Jos potilasta hoidetaan jollakin CYP-substraatilla, jonka terapeuttinen leveys on pieni ja annos potilaskohtaisesti säädetty (esim. varfariini), hoidon seuranta suositellaan.

#### Immuunivaste

Anifrolumabin samanaikaista antoa rokotteiden kanssa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Saphnelo-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta).

Eläinkokeiden tulokset lisääntymistoksisista vaikutuksista eivät ole yksiselitteisiä (ks. kohta 5.3).

Saphnelo-valmisteiden käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, elleivät hoidosta koituvat mahdolliset hyödyt ole suuremmat kuin sen mahdolliset riskit.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö anifrolumabi ihmisen rintamaitoon. Anifrolumabia havaittiin jaavanmakakinaaraiden maidossa (ks. kohta 5.3).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Saphnelo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Ihmisten hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

Eläinkokeissa anifrolumabin ei ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyden epäsuoriin mittareihin (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Saphnelo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Anifrolumabihoidon aikana yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot (34 %), keuhkoputkentulehdus (11 %), infuusioon liittyvät reaktiot (9,4 %) ja vyöruusu (6,1 %). Yleisin vakava haittavaikutus oli vyöruusu (0,4 %).

### Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti, ks. taulukko 1. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmässä ensin esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä ja sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

MedDRA-elinjärjestelmä	Suosittelu MedDRA-termi	Esiintymistiheys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio*	Hyvin yleinen
	Keuhkoputkentulehdus*	Hyvin yleinen
	Vyöruusu	Yleinen
	Hengitystieinfektio*	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	Anafylaktinen reaktio	Melko harvinainen <sup>§</sup>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen

\* Ryhmitellyt termit: ylähengitystieinfektio (sisältää: ylähengitystieinfektio, nasofaryngiitti, nielutulehdus); keuhkoputkentulehdus (sisältää: keuhkoputkentulehdus, virusperäinen keuhkoputkentulehdus, trakeobronkiitti); hengitystieinfektio (sisältää: hengitystieinfektio, virusperäinen hengitystieinfektio, bakteeriperäinen hengitystieinfektio).

<sup>§</sup> Ks. ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” seuraavassa sekä kohta 4.4.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Yliherkkyys ja infuusioon liittyvät reaktiot*

Yliherkkyysreaktioiden ilmaantuvuus oli anifrolumabiryhmässä 2,8 % ja lumelääkeryhmässä 0,6 %. Kaikki yliherkkyysreaktiot ilmoitettiin ensimmäisten 6 infuusion yhteydessä. Yliherkkyysreaktiot olivat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne johtaneet anifrolumabihoidon lopettamiseen. Yksi vakava yliherkkyysreaktio ilmoitettiin potilaan ensimmäisen infuusion aikana; potilas sai edelleen anifrolumabia, ja seuraavia infuusioita varten annettiin esilääkitystä.

Systeemisen lupus erythematosuksen hoitoa koskevassa kehitysohjelmassa ilmoitettiin anafylaktinen reaktio 0,1 %:lla potilaista (1/837); tapahtuma ilmeni 150 mg:n anifrolumabiannoksen antamisen jälkeen, potilas sai hoitoa ja toipui (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvien reaktioiden ilmaantuvuus oli anifrolumabiryhmässä 9,4 % ja lumelääkeryhmässä 7,1 %. Infuusioon liittyvät reaktiot olivat lieviä tai keskivaikeita (yleisimmät oireet olivat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, väsymys ja huimaus); yksikään ei ollut vakava eikä johtanut anifrolumabihoidon lopettamiseen. Infuusioon liittyviä reaktioita ilmoitettiin yleisimmin hoidon alussa, ensimmäisen ja toisen infuusion yhteydessä, kun taas myöhempien infuusioiden yhteydessä niitä ilmoitettiin vähemmän.

#### *Hengitystieinfektiot*

Ilmoitettujen haittojen yleisyys anifrolumabihoidolla verrattuna lumehoitoon oli: ylähengitystieinfektio (anifrolumabi 34,4 % vs. lumelääke 23,2 %), keuhkoputkentulehdus (10,7 % vs. 5,2 %) ja hengitystieinfektio (3,3 % vs. 1,5 %). Infektiot olivat lähinnä ei-vakavia ja vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja ne korjaantuivat ilman anifrolumabihoidon lopettamista (ks. kohta 4.4).

#### *Vyöruusu*

Vyöruusun ilmaantuvuus oli anifrolumabiryhmässä 6,1 % ja lumelääkeryhmässä 1,3 % (ks. kohta 4.4). 52 viikon pituisissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen aika vyöruusun ilmenemiseen oli 139 päivää (vaihteluväli 2–351 päivää).

Suurin osa vyöruusuinfektioista ilmeni paikallisesti iholla, oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja korjaantui ilman anifrolumabihoidon lopettamista. On ilmoitettu tapauksia, joissa vyöruusuun on liittynyt useita dermatomeja, ja disseminoituneen taudin tapauksia (myös tapauksia, joissa tauti on vaikuttanut keskushermostoon) (ks. kohta 4.4).

#### Immunogeenisuus

Vaiheen III tutkimuksissa hoidon aikana ilmenneitä lääkevasta-aineita havaittiin 1,7 %:lla (6/352) anifrolumabihoitoa suositellun annostusohjelman mukaisesti saaneista potilaista 60 viikon pituisen tutkimuksen aikana. Menetelmiin liittyvien rajoitusten vuoksi tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa systeemistä lupus erythematosusta sairastaville potilaille on annettu jopa 1 000 mg:n annoksia laskimoon ilman näyttöä annosta rajoittavasta toksisuudesta.

Anifrolumabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA51

#### Vaikutusmekanismi

Anifrolumabi on humaanin monoklonaalinen immunoglobuliini G1 kappa -vasta-aine, joka sitoutuu tyypin I interferonireseptorin alayksikköön 1 (IFNAR1) erittäin spesifisesti ja suurella affiniteetilla.

Tämä sitoutuminen estää tyypin I interferonien signaalivälitystä ja siten niiden biologista aktiivisuutta. Anifrolumabi indusoi myös IFNAR1:n internalisaatiota vähentäen siten reseptorikokoonpanoon käytettävissä olevaa IFNAR1:n määrää solun pinnalla. Tyypin I interferonien reseptorivälitteisen signaalivälityksen salpautuminen estää interferoniin reagoivien geenien ilmentymistä sekä alavirran puoleisia tulehdusprosesseja ja immunologisia prosesseja. Tyypin I interferonien estyminen estää plasmajen erilaistumista ja normalisoi perifeeristen T-solujen alaryhmiä, mikä palauttaa hankinnaisen ja luontaisen immunitetin välisen tasapainon, jonka säätely on häiriintynyt systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Aikuisilla SLE-potilailla anifrolumabin anto infuusiona laskimoon 4 viikon välein vähintään 300 mg:n annoksilla johti 21 geeniin perustuvan tyypin I interferonien farmakodynaamisen signatuurin johdonmukaiseen ( $\geq 80\%$ ) neutraloitumiseen veressä. Tämä vaimentuminen ilmeni jo 4 viikon kuluttua hoidon jälkeen, ja se pysyi ennallaan tai syveni 52 viikon pituisen hoitovaiheen aikana. Kun anifrolumabihoito lopetettiin kliinisten SLE-tutkimusten 52 viikon pituisen hoitovaiheen jälkeen, verinäytteissä havaittu tyypin I interferonien farmakodynaaminen signaatturi palautui lähtötasolle 8–12 viikon kuluessa.

Anifrolumabi 150 mg i.v. vaimensi geenisignatuuria alle 20 % varhaisessa vaiheessa, ja hoitovaiheen loppuun mennessä saavutettu enimmäisvaimennus oli alle 60 %.

Systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa dsDNA-vasta-aineita, anifrolumabi 300 mg -hoito johti dsDNA-vasta-aineiden numeeriseen vähenemiseen ajan myötä viikkoon 52 asti.

Potilailla, joilla komplementtipitoisuudet (C3 ja C4) olivat pienet, komplementtipitoisuuksien havaittiin suurentuneen anifrolumabia saaneilla potilailla viikkoon 52 asti.

### Kliininen teho

Anifrolumabin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa, joissa oli 52 viikon pituinen hoitovaihe (tutkimus 1 [TULIP 1] ja tutkimus 2 [TULIP 2]). Potilailla oli diagnosoitu systeeminen lupus erythematosus käyttäen American College of Rheumatology -luokittelukriteereitä (1997).

Kaikki potilaat olivat vähintään 18-vuotiaita, ja heillä oli keskivaikea tai vaikea tauti, SLEDAI-2K-pistemäärä (SLE Disease Activity Index 2000)  $\geq 6$ , tautiaffisioita elimissä BILAG-arvion (British Isles Lupus Assessment Group) mukaan ja PGA-pistemäärä (lääkärin yleisarviopistemäärä)  $\geq 1$  huolimatta SLE:n tavanomaisesta hoidosta, joka koostui lähtötilanteesta oraalista kortikosteroideista, malarialääkkeistä ja/tai immunosuppressanteista yksinään tai yhdistelmänä. Lukuun ottamatta oraalista kortikosteroidihoitoa (prednisoni tai vastaava), jossa annoksen pienentäminen kuului hoitoprotokollaan, potilaat saivat edelleen entistä SLE-hoitoaan vakailta annoksilla kliinisten tutkimusten aikana. Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli vaikea aktiivinen lupusnefriitti tai vaikea aktiivinen keskushermostolupus. Muiden biologisten lääkkeiden ja syklofosfamidin käyttöä ei sallittu kliinisten tutkimusten aikana. Muita biologisia lääkkeitä käyttäneillä potilailla pidettiin vähintään viiden puoliintumisajan pituinen lääkityskatko ennen mukaanottoa. Molemmat tutkimukset tehtiin Pohjois-Amerikassa, Euroopassa, Etelä-Amerikassa ja Aasiassa. Potilaat saivat anifrolumabia tai lumelääkettä infuusiona laskimoon 4 viikon välein.

Tutkimus 1 (N = 457) ja tutkimus 2 (N = 362) olivat tutkimussuunnitelmaltaan samankaltaiset.

Tutkimuksessa 1 ensisijainen päätetapahtuma oli SLE Responder Index (SRI-4) -vaste, joka määriteltiin kaikkien seuraavien kriteerien täyttymiseksi viikolla 52 verrattuna lähtötilanteeseen:

- SLEDAI-2K-pistemäärän pieneneminen lähtötilanteesta  $\geq 4$  pistettä
- ei uusia affisioituneita elinjärjestelmiä (määritelmänä vähintään yksi BILAG A -arvo tai vähintään kaksi BILAG B -arvoa) verrattuna lähtötilanteeseen



- lupuksen tautiaktiivisuus ei pahentunut lähtötilanteesta, kun pahenemisen määritelmänä oli PGA-pistemäärän suureneminen  $\geq 0,30$  pistettä 3 pisteeseen ulottuvalla VAS-asteikolla (visual analogue scale)
- rajoitettuja lääkkeitä ei käytetty enempää kuin tutkimussuunnitelmassa sallittiin
- hoitoa ei lopetettu.

Tutkimuksessa 2 ensisijainen päätetapahtuma oli BICLA (British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment) -vaste viikolla 52, määritelmänä paraneminen kaikissa elinryhmissä, joissa tautiaktiivisuus oli lähtötilanteessa keskivaikkea tai vaikeaa:

- kaikkien lähtötilanteen BILAG A -arvojen lievittyminen arvoiksi B, C tai D ja kaikkien lähtötilanteen BILAG B -arvojen lievittyminen arvoiksi C tai D eikä huonontuneita BILAG-arvoja muissa elinjärjestelmissä, kun määritelmänä oli  $\geq 1$  uusi BILAG A -arvo tai  $\geq 2$  uutta BILAG B -arvoa
- SLEDAI-2K-pistemäärä ei huonontunut lähtötilanteesta, kun huononemisen määritelmänä oli pistemäärän suureneminen  $> 0$  pistettä lähtötilanteesta
- lupuksen tautiaktiivisuus ei pahentunut lähtötilanteesta, kun pahenemisen määritelmänä oli PGA-pistemäärän suureneminen  $\geq 0,30$  pistettä 3 pisteeseen ulottuvalla VAS-asteikolla
- rajoitettuja lääkkeitä ei käytetty enempää kuin tutkimussuunnitelmassa sallittiin
- hoitoa ei lopetettu.

Kumpaankin tutkimukseen kuuluneita toissijaisia tehoa koskevia päätetapahtumia olivat oraalisien kortikosteroidiannoksen säilyminen pienempänä ja pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä. Kummassakin tutkimuksen arvioitiin anifrolumabi 300 mg -hoidon tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

Potilaiden demografiset tiedot olivat yleisesti ottaen samankaltaiset kummassakin tutkimuksessa: iän mediaani oli 41,3 vuotta tutkimuksessa 1 ja 42,1 vuotta tutkimuksessa 2 (vaihteluväli 18–69 vuotta), vähintään 65-vuotiaita oli 4,4 % tutkimuksessa 1 ja 1,7 % tutkimuksessa 2, naisia oli 92 % tutkimuksessa 1 ja 93 % tutkimuksessa 2, valkoihoisia oli 71 % tutkimuksessa 1 ja 60 % tutkimuksessa 2, mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia 14 % tutkimuksessa 1 ja 12 % tutkimuksessa 2 ja aasialaisia 5 % tutkimuksessa 1 ja 17 % tutkimuksessa 2. Kummassakin tutkimuksessa tautiaktiivisuus oli suuri 72 %:lla potilaista (SLEDAI-2K-pistemäärä  $\geq 10$ ). Tutkimuksen 1 potilaista 47 %:lla oli vaikea tauti (BILAG A) vähintään 1 elinjärjestelmässä, ja tutkimuksessa 2 vastaava osuus oli 49 %. Tutkimuksen 1 potilaista 46 %:lla oli keskivaikkea tauti (BILAG B) vähintään 2 elinjärjestelmässä, ja tutkimuksessa 2 vastaava osuus oli 47 %. Yleisimmin affisioituneita elinjärjestelmiä (BILAG A tai B lähtötilanteessa) olivat iho ja limakalvot (tutkimus 1: 87 %, tutkimus 2: 85 %) ja tuki- ja liikuntaelimestö (tutkimus 1: 89 %, tutkimus 2: 88 %).

90 % potilaista tutkimuksissa 1 ja 2 (kummassakin tutkimuksessa) oli seropositiivisia tumavasta-aineiden (ANA) suhteen, 45 % (tutkimuksessa 1) ja 44 % (tutkimuksessa 2) oli seropositiivisia kaksoissäikeistä DNA:ta kohtaan muodostuvien vasta-aineiden (dsDNA-vasta-aineiden) suhteen; 34 %:lla (tutkimuksessa 1) ja 40 %:lla (tutkimuksessa 2) oli pieni C3-pitoisuus ja 21 %:lla (tutkimuksessa 1) ja 26 % (tutkimuksessa 2) pieni C4-pitoisuus.

Lähtötilanteen samanaikaiseen tavanomaiseen lääkitykseen kuului oraalisia kortikosteroideja (tutkimus 1: 83 %, tutkimus 2: 81 %), malarialääkkeitä (tutkimus 1: 73 %, tutkimus 2: 70 %) ja immunosuppressantteja (tutkimus 1: 47 %, tutkimus 2: 48 %; mukaan lukien atsatiopriini, metotreksaatti, mykofenolaatti ja mitsoribiini). Potilailla, jotka käyttivät lähtötilanteessa oraalisia kortikosteroideja (prednisoni tai vastaava), vuorokausiannoksen keskiarvo oli 12,3 mg tutkimuksessa 1 ja 10,7 mg tutkimuksessa 2. Viikkojen 8–40 aikana potilaiden, joiden oraalinen kortikosteroidiannos oli lähtötilanteessa vähintään 10 mg/vrk, täytyi pienentää annosta tasolle  $\leq 7,5$  mg/vrk, paitsi jos tautiaktiivisuus suureni.

BICLA- ja SRI-4-vasteiden kohdalla katsottiin, että jos potilas lopetti hoidon ennen viikkoa 52, hän ei ollut saanut hoitovastetta. Ennen viikkoa 52 hoidon lopetti anifrolumabia saaneista potilaista 35

(19 %) tutkimuksessa 1 ja 27 (15 %) tutkimuksessa 2 sekä lumelääkettä saaneista potilaista 38 (21 %) tutkimuksessa 1 ja 52 (29 %) tutkimuksessa 2. Tulokset esitetään taulukossa 2.

**Taulukko 2 Tehoa koskevat tulokset aikuisilla SLE-potilailla tutkimuksissa 1 ja 2**

	Tutkimus 1		Tutkimus 2	
	Anifrolumabi 300 mg	Lumelääke	Anifrolumabi 300 mg	Lumelääke
<b>BICLA-vaste viikon 52 kohdalla*</b>				
Vasteen saaneiden osuus, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Ero, % (95 %:n luottamusväli)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
<u>BICLA-vasteen osatekijät:</u>				
BILAG-indeksi parani, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
SLEDAI-2K-indeksi ei huonontunut, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
PGA-arvio ei huonontunut, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Hoitoa ei lopetettu, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Rajoitettuja lääkkeitä ei käytetty enempää kuin tutkimussuunnitelmassa sallittiin, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
<b>SRI-4-vaste viikon 52 kohdalla*</b>				
Vasteen saaneiden osuus, % (n/N)†	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Ero, % (95 %:n luottamusväli)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
<b>Pitkäkestoinen kortikosteroidiannoksen pienentäminen‡</b>				
Vasteen saaneiden osuus, % (n/N)†	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Ero, % (95 %:n luottamusväli)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
<b>Pahenemisvaiheiden määrä</b>				
Arvioitu vuotuinen pahenemisvaiheiden määrä (95 %:n luottamusväli)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Arvioitu esiintyvyyssuhde (95 %:n luottamusväli)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: lääkärin yleisarvio; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE Responder Index.

Kaikki potilaat saivat tavanomaista hoitoa.

\* BICLA- ja SRI-4-vasteosuudet perustuvat ns. komposiittiestimandiin, jossa hoidon lopettaminen ja rajoitettujen lääkkeiden käyttö kuuluvat vasteen kriteereihin.

† Jos potilas lopetti hoidon tai käytti rajoitettuja lääkkeitä enemmän kuin tutkimussuunnitelmassa sallittiin, katsottiin, että hän ei ollut saanut hoitovastetta.

‡ Alaryhmä, jossa potilaiden oraalinen kortikosteroidiannos oli lähtötilanteessa  $\geq 10$  mg/vrk. Vasteen saaneiksi määriteltiin potilaat, joiden oraalista kortikosteroidiannosta oli viikon 40 kohdalla pienennetty tasolle  $\leq 7,5$  mg/vrk ja joiden annos pysyi tällä tasolla viikkoon 52 asti.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset anifrolumabin käytöstä systeemisen lupus erythematosuksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Anifrolumabin farmakokinetiikkaa tutkittiin aikuisilla systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla, joille annettiin 100 – 1 000 mg:n annoksia laskimoon 4 viikon välein, ja terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin kerta-annos.

Anifrolumabin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen annosalueella 100 – 1 000 mg. Farmakokineettinen altistus pieneni nopeammin annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin 300 mg 4 viikon välein (suositeltu annos).

### Imeytyminen

Anifrolumabi annetaan infuusiona laskimoon.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 69,1 kg painavalla potilaalla anifrolumabin arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus oli 2,93 l (yksilöiden välisen vaihtelun variaatiokerroin [CV] 26,9 %) ja perifeerinen jakautumistilavuus 3,3 l.

### Biotransformaatio

Anifrolumabi on proteiini, joten erityisiä metaboliatutkimuksia ei ole tehty.

Anifrolumabi eliminoituu kohde-IFNAR-välitteisellä eliminaatioreitillä ja retikuloendoteliaalijärjestelmän vaikutuksesta; näiden oletetaan hajottavan anifrolumabin pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi laajalti elimistöön jakautuneiden proteolyyttisten entsyymien välityksellä.

### Eliminaatio

IFNAR1-välitteisen puhdistumismekanismiin on todettu saturoituvan suuremmilla annoksilla, jolloin altistus suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen.

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen mukaan arvioitu tyypillinen systeeminen puhdistuma oli 0,193 l vuorokaudessa ja yksilöiden välisen vaihtelun variaatiokerroin 33,0 %. Puhdistuman mediaani pienenee hitaasti ajan myötä, ja 1 vuotta kestäneen hoidon jälkeen se on pienentynyt 8,4 %.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella pitoisuudet seerumissa olivat havaitsemisrajan alapuolella suurimmalla osalla (95 %:lla) potilaista noin 16 viikon kuluttua viimeisen anifrolumabiannoksen saamisesta, kun anifrolumabia oli annettu yhden vuoden ajan.

### Erityisryhmät

Systeemisessä puhdistumassa ei todettu kliinisesti merkittäviä ikään, rotuun, etniseen taustaan, maantieteelliseen alueeseen, sukupuoleen, interferonistatukseen tai painoon perustuvia eroja, jotka olisivat edellyttäneet annoksen muuttamista.

#### *Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat) potilaat*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä (vaihteluväli 18–69 vuotta) ei vaikuttanut anifrolumabin puhdistumaan; populaatiofarmakokineettisen analyysin tietoaaineistossa oli 20 vähintään 65-vuotiasta potilasta (3 %).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla olisi selvitetty munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia anifrolumabiin. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella anifrolumabin puhdistumat

olivat vastaavanlaisia sekä systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla, joilla glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat pienentyneet hiukan (60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai kohtalaisesti (30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), että potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois systeemistä lupus erythematosusta sairastavat potilaat, joilla eGFR oli voimakkaasti pienentynyt tai joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Anifrolumabi ei poistu munuaisten kautta.

Potilaat, joilla virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde oli > 2 mg/mg, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella suurentunut virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde ei vaikuttanut merkittävästi anifrolumabin puhdistumaan.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ei ole tehty erityisiä kliinisiä tutkimuksia, joilla olisi selvitetty maksan vajaatoiminnan vaikutuksia anifrolumabiin.

Anifrolumabi on monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joten se eliminoituu pääasiassa katabolisesti eikä sen odoteta metaboloituvan maksaentsyymien välityksellä. Näin ollen on epätodennäköistä, että maksan toiminnan muutokset vaikuttaisivat anifrolumabin eliminaatioon. Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella maksan toimintaa kuvaavien biomerkkiaineiden lähtötilanteen arvoilla (ALAT ja ASAT  $\leq$  2,0  $\times$  viitealueen yläraja, kokonaisbilirubiini) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta anifrolumabin puhdistumaan.

#### Yhteisvaikutukset

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella suun kautta otettavien kortikosteroidien, malarialääkkeiden, immunosuppressanttien (atsatiopriini, metotreksaatti, mykofenolaatti ja mitsoribiini mukaan lukien), tulehduskipulääkkeiden, ACE:n estäjien tai HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi anifrolumabin farmakokinetiikkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Ei-kliiniset tutkimukset

Farmakologista turvallisuutta tai toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten, jaavanmakakeilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Anifrolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joten genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

IFNAR1-salpauksen jyrksijämalleissa on havaittu lisääntyntä karsinogeenisuutta. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Lisääntymistoksisuus

##### *Kehitystoksisuus*

Jaavanmakakeilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa alkio- ja sikiökuolleisuus suureni; näiden löydösten ilmaantuvuus oli aiempien vertailuarvojen rajoissa eikä se ollut tilastollisesti merkitsevä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Emoon tai postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu altistustasoilla, jotka vastasivat enintään noin 28-kertaisesti ihmiselle suositeltua enimmäisannosta AUC-arvon perusteella arvioituna. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että anifrolumabi vaikuttaisi hedelmöitymiseen ja implantaatioon.

### *Hedelmällisyys*

Urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole arvioitu eläintutkimuksissa suoraan. 9 kuukauden pituisessa toistuvaisannoksilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu anifrolumabiin liittyviä, urosten tai naaraiden hedelmällisyyden epäsuoriin mittareihin kohdistuvia haittavaikutuksia siemennesteanalyysin, spermatogeneesin vaiheiden arvioinnin, kuukautiskierron, elinten painon tai lisääntymiselinten histopatologisten löydösten perusteella jaavanmakakeilla, joille annettiin noin 58-kertaisia annoksia ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna AUC-arvon perusteella arvioituna.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Histidiini  
Histidiinihydrokloridimonohydraatti  
Lysiinihydrokloridi  
Trehaloosidihydraatti  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

#### Laimennettu infuusioneste, liuos

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 4 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

### **6.4 Säilytys**

#### Avaamaton injektio pullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.  
Ei saa jäätyä. Älä ravista.

#### Laimennettu infuusioneste, liuos

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

2,0 ml konsentraattia kirkkaasta tyypin I lasista valmistetussa injektio pullossa, jossa on elastomeeritulppa ja harmaa alumiininen nostokorkki.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Saphnelo toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa. Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava ja annettava infuusioneste käyttäen aseptista tekniikkaa seuraavasti:

### Liuoksen valmistelu

1. Tarkista silmämääräisesti, ettei injektiopullossa näy hiukkasia eikä värimuutoksia. Saphnelo on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.
2. Laimenna 2,0 ml Saphnelo-infuusionestettä lisäämällä se 100 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävään infuusiopussiin.
3. Sekoita liuosta kääntelemällä pussia varovasti. Älä ravista.
4. Injektiopulloon mahdollisesti jäänyt konsentraatti on hävitettävä.
5. On suositeltavaa antaa infuusioneste välittömästi valmistelun jälkeen. Jos infuusioneste on säilytetty jääkaapissa (ks. kohta 6.3), anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15–25 °C) ennen antoa.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1623/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
151 85 Södertälje  
Ruotsi

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Saphnelo 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
anifrolumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 2 millilitran konsentraatti-injektiopullo sisältää 300 mg anifrolumabia (150 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, lysinihydrokloridi, trehalosidihydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laimentamisen jälkeen laskimoon.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1623/001                      1 injektiopullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Saphnelo 300 mg steriili konsentraatti  
anifrolumab  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 ml

**6. MUUTA**

AstraZeneca

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Saphnelo 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten anifrolumabi (anifrolumab)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Saphnelo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Saphnelo-valmistetta
3. Miten Saphnelo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Saphnelo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Saphnelo on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Saphnelo on**

Saphnelo sisältää vaikuttavana aineena anifrolumabia, joka on niin kutsuttu monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen erikoisproteiini, joka kiinnittyy elimistössä tiettyyn kohteeseen).

##### **Mihin Saphnelo-valmistetta käytetään**

Saphnelo-valmistetta käytetään **keskivaikean ja vaikean punahukan** (systeminen lupus erythematosus, SLE) hoitoon aikuisilla, joiden tauti ei ole hyvin hallinnassa tavanomaisilla hoidoilla (suun kautta otettavilla kortikosteroideilla, immunosuppressanteilla ja/tai malarialääkkeillä).

Saat Saphnelo-valmistetta punahukan tavanomaisen hoidon lisänä.

Punahukka on sairaus, jossa tartuntataudeilta suojaava järjestelmä (immuunijärjestelmä) hyökkää sairastuneen omia soluja ja kudoksia vastaan. Seurauksena on tulehdusreaktio ja elinvaurioita. Sairaus voi vaikuttaa melkein mihin tahansa elimeen, kuten ihoon, niveliin, munuaisiin, aivoihin tai muihin elimiin. Se voi aiheuttaa kipuja, ihottumaa, nivelten turvotusta, kuumetta, voimakasta väsymystä ja heikotusta.

##### **Miten Saphnelo vaikuttaa**

Punahukkaa sairastavilla henkilöillä on paljon proteiineja, joita kutsutaan tyypin I interferoneiksi ja jotka stimuloivat immuunijärjestelmän toimintaa. Anifrolumabi kiinnittyy kohteeseen (reseptoriin), jonka välityksellä nämä proteiinit toimivat, ja näin estää niiden toiminnan. Tämä voi lievittää elimistön tulehdustilaa, joka aiheuttaa punahukan oireet.

##### **Saphnelo-valmisteen käytön hyödyt**

Saphnelo saattaa vähentää punahukan tautiaktiivisuutta ja vähentää taudin pahenemisvaiheita. Jos käytät suun kautta otettavia kortikosteroidilääkkeitä, punahukan hallintaan tarvittavaa suun kautta

otettavien kortikosteroidien päiväannosta voidaan Saphnelo-hoidon ansiosta ehkä pienentää. Tästä päättää lääkäri.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Saphnelo-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Saphnelo-valmistetta

- jos olet allerginen anifrolumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma.

### Varoitukset ja varotoimet

#### Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Saphnelo-valmistetta

- jos arvelet, että sinulla on milloin tahansa ollut **allerginen reaktio** tälle lääkkeelle (ks. kohta ”Tarkkaile vakavien allergisten reaktioiden ja infektioiden merkkejä” jäljempänä).
- jos sinulle kehittyy infektio tai **infektio** oireita (ks. kohta ”Tarkkaile vakavien allergisten reaktioiden ja infektioiden merkkejä” jäljempänä).
- jos sinulla on pitkäkestoinen tai toistuva infektio.
- jos punahukka vaikuttaa munuaisiisi tai hermostoosi.
- jos sinulla on tai on ollut syöpä.
- jos sinut on äskettäin rokotettu tai jos suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietynyyppisiä rokotteita (”eläviä” tai ”eläviä, heikennettyjä” rokotteita) ei saa antaa tämän lääkehoidon aikana.
- jos sinulle annetaan jotakin muuta biologista lääkettä (kuten belimumabia punahukan hoitoon).

Jos olet epävarma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Saphnelo-valmistetta.

### Tarkkaile vakavien allergisten reaktioiden ja infektioiden merkkejä

Saphnelo saattaa aiheuttaa **vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia)**; ks. kohta 4. Jos epäilet, että sinulla on vakava allerginen reaktio, **hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**. Oireita voivat olla

- kasvojen, kielen tai suun turpoaminen
- hengitysvaikeudet
- heikotuksen tunne, huimaus tai pyörrytys (joka johtuu verenpaineen laskusta).

Riskisi saada jokin **infektio** saattaa olla suurentunut Saphnelo-hoidon aikana. **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian**, jos huomaat mitään mahdollisia infektion merkkejä, kuten

- kuume tai influenssan kaltaiset oireet
- lihassäryt
- yskä tai hengenahdistuksen tunne (nämä voivat olla hengitysteiden infektion merkkejä, ks. kohta 4)
- kirvely virtsatessa tai tihentynyt virtsaaminen
- ripuli tai vatsakipu
- punoittava ihottuma, joka voi aiheuttaa kipua ja poltetta (tämä voi olla vyöruusun merkki, ks. kohta 4).

### Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### Muut lääkevalmisteet ja Saphnelo

- Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.
- Kerro lääkärille, jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietynyyppisiä rokotteita ei saa antaa tämän lääkkeen käytön aikana. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen Saphnelo-hoitoa ja hoidon aikana.



## **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Raskaus**

Ei tiedetä, voiko Saphnelo-valmisteesta olla haittaa syntymättömälle lapselle.

- **Kerro lääkärille ennen Saphnelo-hoidon aloittamista, jos olet raskaana** tai epäilet olevasi raskaana. Lääkäri päättää, voidaanko sinulle antaa tätä lääkettä.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta** tämän lääkehoidon aikana.
- **Jos tulet raskaaksi** Saphnelo-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille. Hän keskustelee kanssasi siitä, pitäisikö tämä lääkehoito lopettaa.

### **Imetys**

- **Kerro lääkärille ennen Saphnelo-hoidon aloittamista, jos imetät.** Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, pitäisikö sinun lopettaa hoito tällä lääkkeellä imetyksen ajaksi tai pitäisikö sinun lopettaa imetys.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

On epätodennäköistä, että tämä lääke vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten Saphnelo-valmistetta käytetään**

Sairaanhoitaja tai lääkäri antaa Saphnelo-valmisteen sinulle.

- Suositeltu annos on 300 mg.
- Se annetaan 30 minuuttia kestäväenä tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona).
- Se annetaan 4 viikon välein.

**Jos vastaanottokäynti jää väliin** niin, että Saphnelo jää antamatta, soita lääkärille mahdollisimman pian sopiaksesi uuden ajan.

### **Saphnelo-hoidon lopettaminen**

Lääkäri päättää, pitääkö hoito tällä lääkkeellä lopettaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat allergiset reaktiot:**

Vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia) ilmenee melko harvoin (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta). **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon tai lähimmälle päivystyspoliklinikalle**, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista vakavan allergisen reaktion merkeistä:

- kasvojen, kielen tai suun turpoaminen
- hengitysvaikeuksia
- heikotuksen tunne, huimaus tai pyöräytyminen (joka johtuu verenpaineen laskusta).

### **Muut haittavaikutukset:**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset** (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- nenä- tai nielutulehdukset
- keuhkoputkitulehdus.

**Yleiset** (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- nenän sivuonteloiden tai keuhkojen tulehdus
- vyöruusu – punoittava ihottuma, joka voi aiheuttaa kipua ja poltetta
- allergiset reaktiot (*yliherkkyysoireet*)
- infuusioreaktiot – näitä voi ilmetä infuusion aikana tai vähän sen jälkeen; oireita voivat olla päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, voimakas väsymys tai heikotus sekä huimaus.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Saphnelo-valmisteen säilyttäminen**

Lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on vastuussa tämän lääkkeen säilyttämisestä. Säilytysohjeet ovat seuraavat:

- Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä. Älä ravista.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Saphnelo sisältää**

- **Vaikuttava aine** on anifrolumabi. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg anifrolumabia.
- **Muut aineet** ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, lysinihydrokloridi, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Saphnelo on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä konsentraattiliuos.

Saphnelo on saatavilla pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo.

### **Myyntiluvan haltija**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### **Valmistaja**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

Jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Saphnelo toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa. Terveystenhuollon ammattilaisen on valmistettava ja annettava infuusioneste käyttäen aseptista tekniikkaa seuraavasti:

#### Liuoksen valmistelu

1. Tarkista silmämääräisesti, ettei injektiopullossa näy hiukkasia eikä värimuutoksia. Saphnelo on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.
2. Laimenna 2,0 ml Saphnelo-infuusionestettä lisäämällä se 100 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) sisältävään infuusiopussiin.
3. Sekoita liuosta kääntelemällä varovasti. Älä ravista.
4. Injektiopulloon mahdollisesti jäänyt konsentraatti on hävitettävä.
5. Mikrobiologiselta kannalta katsoen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, sen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 4 tuntia huoneenlämmössä. Hävitä laimennettu liuos, jos sitä ei ole käytetty tässä ajassa.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

#### Anto

1. On suositeltavaa antaa infuusioneste välittömästi valmistelun jälkeen. Jos infuusioneste on säilytetty jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15–25 °C) ennen antoa.
2. Anna infuusioneste laskimoon 30 minuutin aikana infuusioletkulla, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2:n tai 0,22 mikrometrin letkunsisäinen suodatin.
3. Kun infuusio on valmis, huuhtelee infuusiovälineet 25 millilitralla natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %), jotta potilas saa varmasti kaiken infuusionesteen.
4. Älä anna samanaikaisesti muita lääkevalmisteita samalla infuusiolinjalla.

## Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.