

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saphnelo 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 150 mg anifrolumabi.

Üks viaal 2,0 ml kontsentraadiga sisaldab 300 mg anifrolumabi (150 mg/ml).

Anifrolumab on inimese monoklonaalne antikeha immunoglobuliin G1 kap (IgG1κ), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiire müeloomirakkudes (NS0).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge kuni pärldendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, pH 5,9.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Saphnelo on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel esineb standardravile vaatamata mõõdukas kuni raske aktiivne autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima süsteemse erütematoosse luupuse (*systemic lupus erythematosus*, SLE) ravikogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 4 nädala järel.

Patsientidele, kellel on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone, võib enne anifrolumabi infusiooni manustada premedikatsiooni (nt antihistamiin) (vt lõik 4.4).

Vahelejäädud annus

Kui plaaniline infusioon jääb vahele, tuleb ravimit manustada niipea kui võimalik. Annuste vaheline intervall peab olema vähemalt 14 päeva.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik. ≥ 65 -aastaste isikute kohta on andmeid piiratud hulgal (n=20); üle 75-aastaste patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide ravikogemus puudub (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Saphnelo ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Saphnelot ei tohi manustada intravenoosse tõuke- või boolussüstena.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega manustatakse Saphnelot 30 minutit kestva infusiooni teel intravenoosse infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab steriilset väikese valgusiduvusega 0,2- kuni 15-mikronilist süsteemisest või lisafiltrit.

Infusioonireaktsiooni tekkimisel võib infusiooniirust aeglustada või infusiooni katkestada.

Pärast infusiooni tuleb infusioonisüsteemi loputada 25 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonilahuse manustamine.

Ärge manustage sama infusioonisüsteemi kaudu ühtegi teist ravimit.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kliinilistest uuringutest välja jäetud patsiendirühmad

Anifrolumabi ei ole uuritud kombinatsioonis teiste bioloogiliste ravimeetoditega, sealhulgas B-rakkude vastu suunatud ravidega. Seetõttu ei soovitata anifrolumabi ravi kombineerida bioloogiliste ravimeetoditega.

Raske aktiivse kesknärvisüsteemi luupuse või raske aktiivse luupusnefriidiga patsientidel ei ole anifrolumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.1).

Ülitundlikkus

Anifrolumabi manustamise järgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, kaasa arvatud anafülaksiast (vt lõik 4.8).

52-nädalase kestusega platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (sealhulgas angioödeemist) 0,6%-l anifrolumabi saanud patsientidest.

Patsientidele, kellel on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone ja/või ülitundlikkust, võib enne anifrolumabi infusiooni manustada premedikatsiooni (nt antihistamiin) (vt lõik 4.2).

Tõsise infusiooniga seotud või ülitundlikkusreaktsiooni (nt anafülaksia) tekkimisel tuleb anifrolumabi manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat ravi.

Infektsioonid

Anifrolumab suurendab hingamisteede infektsioonide ja vöötohatise (*herpes zoster*) riski (tähelestatud on dissemineerinud vöötohatise juhtusid), vt lõik 4.8. SLE patsientidel, kes saavad ka ravi immunosuppressantidega, võib olla suurem risk vöötohatise infektsioonide tekkeks.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes esines tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud infektsioone (kaasa arvatud pneumoonia), sealhulgas anifrolumabi saanud patsientidel.

Toimemehhanismi tõttu tuleb anifrolumabi ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on krooniline infektsioon, anamneesis korduvad infektsioonid või esinevad teadaolevad riskifaktorid infektsiooni tekkeks. Ükskõik millise kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi anifrolumabiga alustada enne, kui infektsioon on taandunud või piisavalt ravitud. Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid kliiniliselt olulise infektsiooni nähtude või sümptomite korral arstiabi. Kui patsiendil tekib infektsioon või see ei allu standardravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja kaaluda hoolega ravi katkestamist anifrolumabiga kuni infektsiooni taandumiseni.

Primaarse immuunpuudulikkuse anamneesis patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest jäeti välja aktiivse tuberkuloosi anamneesi või latentse tuberkuloosiga patsiendid, kelle puhul puudus kinnitus piisava ravikuuri läbimise kohta. Ravimata latentse tuberkuloosiga patsientidel tuleb enne anifrolumabiga ravi alustamist kaaluda tuberkuloosivastase ravi läbimist. Anifrolumabi ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele.

Immuniseerimised

Puuduvad andmed vaktsiinide suhtes tekkiva immuunvastuse kohta.

Enne ravi alustamist tuleb lõpule viia kõik vajalikud immuniseerimised vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Anifrolumabiga ravi saavatel patsientidel tuleb elus- või nõrgestatud vaktsiinide samaaegset kasutamist vältida.

Pahaloomulised kasvaja

Uuringuid ei ole läbi viidud patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja; kuid SLE kliinilistes uuringutes sobisid osalema lame- või basaalarakk-nahavähiga või emakakaelavähiga patsiendid, kelle kasvaja oli täielikult eemaldatud või piisavalt ravitud.

52-nädalase kestusega platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati mis tahes annuse kasutamisel pahaloomulise kasvaja (sealhulgas mittemelanoomsed nahavähid) tekkest 1,2%-l anifrolumabi saanud patsientidest, võrreldes 0,6%-ga platseebo puhul (kokkupuute järgi kohandatud esinemuskordaja [*exposure-adjusted incidence rate*, EAIR]: vastavalt 1,2 ja 0,7 juhtu 100 patsiendiaasta [*patient years*,

PY] kohta). Pahaloomulisi kasvajaid (välja arvatud mittemelanoomsed nahavähid) täheldati vastavalt 0,7%-l ja 0,6%-l anifrolumabi ja platseebot saanud patsientidest. Pahaloomulised kasvaja, mida täheldati anifrolumabi saanud patsientidel rohkem kui ühel juhul, olid rinnavähk ja lamerakk-kartsinoom.

Patsientidel, kellel esinevad teadaolevad riskifaktorid pahaloomulise kasvaja tekkeks või kordumiseks, tuleb individuaalselt kaaluda kasu ja riski suhet. Ravi jätkamise kaalumisel patsientidel, kellel tekib pahaloomuline kasvaja, tuleb olla ettevaatlik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Anifrolumab ei metaboliseeru maksaensüümide vahendusel ega eritu neerude kaudu.

Kroonilise põletikuga kaasnev teatud tsütokiinide sisalduse suurenemine pärsib mõningate CYP450 ensüümide teket. Anifrolumab pärsib mõõdukalt mõnede tsütokiinide taset; mõju CYP450 aktiivsusele on teadmata. Patsientidel, kes saavad ravi teiste ravimitega, mis on kitsa terapeutilise indeksiga CYP substraadid ning mille annust individuaalselt kohandatakse (nt varfariin), on soovitatav terapeutiline jälgimine.

Immuunvastus

Anifrolumabi samaaegset kasutamist koos vaktsiinidega ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Saphnelo kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Loomkatsed ei ole andnud kindlaid tulemusi kahjuliku toime kohta reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Saphnelo kasutamine raseduse ajal ja kontratseptsiooni mittekasutavatel rasestumisvõimelistel naistel ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu õigustab võimalikku riski.

Imetamine

Ei ole teada, kas anifrolumab eritub rinnapiima. Anifrolumabi leiti emaste makaakide piimast (vt lõik 5.3).

Riski rinnapiimaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Saphneloga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Inimeste kohta fertiilsusandmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita anifrolumabi ebasoodsat toimet kaudsetele fertiilsusnäitajatele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Saphnelo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ravi ajal anifrolumabiga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioon (34%), bronhiit (11%), infusiooniga seotud reaktsioon (9,4%) ja vöötohatis (6,1%). Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli vöötohatis (0,4%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kontrollitud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgetes andmetes teatatud kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi, vt tabel 1. Igas organsüsteemi klassis on eelistatud terminid toodud esinemissageduse ja seejärel tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistatud termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon*	Väga sage
	Bronhiit*	Väga sage
	Vöötohatis	Sage
	Hingamisteede infektsioon*	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	Anafülaktiline reaktsioon	Aeg-ajalt [§]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioon	Sage

* Rühmitatud terminid: ülemiste hingamisteede infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, farüngiit); bronhiit (sh bronhiit, viiruslik bronhiit, trahheobronhiit); hingamisteede infektsioon (sh hingamisteede infektsioon, viiruslik hingamisteede infektsioon, bakteriaalne hingamisteede infektsioon).

[§] Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool ja lõik 4.4.

Pikaajaline ohutus

Patsiendid, kes lõpetasid 52-nädalase osaluse uuringutes 1 ja 2 (III faasi põhiuuringud), olid sobivad jätkama ravi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga pikaajalises jätku-uuringus (*long-term extension*, LTE) veel 3 aasta jooksul (vt lõik 5.1). Anifrolumabi üldine pikaajaline ohutusprofiil oli kooskõlas 52-nädalastes uuringutes täheldatuga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus- ja infusiooniga seotud reaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus anifrolumabi rühmas oli 2,8% ja platseeborühmas 0,6%. Kõikidest ülitundlikkusreaktsioonidest teatati esimese 6 infusiooni puhul. Ülitundlikkusreaktsioonid olid valdavalt kerge kuni mõõduka raskusega ning nende tõttu ei olnud vaja ravi anifrolumabiga katkestada. Ühest tõsisest kõrvaltoimena tekkinud ülitundlikkuse juhust teatati patsiendi esimese infusiooni ajal; patsient jätkas ravi anifrolumabiga, millele järgnevate infusioonide puhul eelnes premedikatsiooni manustamine.

SLE arendusprogrammis teatati anafülaktilisest reaktsioonist 0,1%-l patsientidest (1/837); reaktsioon tekkis pärast 150 mg anifrolumabi manustamist, patsient sai ravi ja paranes (vt lõik 4.4).

Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus anifrolumabi rühmas oli 9,4% ja platseeborühmas 7,1%. Infusiooniga seotud reaktsioonid olid kerge või mõõduka raskusega (kõige sagedasemad sümptomid olid peavalu, iiveldus, oksendamine, väsimus ja pearinglus); ükski neist ei olnud tõsine ega viinud anifrolumabi ravi katkestamiseni. Infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati kõige sagedamini ravi alguses esimese ja teise infusiooni puhul, järgnevate infusioonide puhul oli teateid vähem.

Respiratoorsed infektsioonid

Teatamissagedused anifrolumabi puhul võrreldes platseeboga: ülemiste hingamisteede infektsioon (34,4% vs. 23,2%), bronhiit (10,7% vs. 5,2%) ja hingamisteede infektsioon (3,3% vs. 1,5%). Infektsioonid olid valdavalt mittetõsised, kerge või mõõduka raskusega ning taandusid ilma anifrolumabiga ravi katkestamiseta (vt lõik 4.4).

Vöötohatis

52-nädalastes kliinilistes uuringutes oli vöötohatise infektsioonide esinemissagedus anifrolumabi rühmas 6,1% ja platseeborühmas 1,3% (vt lõik 4.4), keskmine haigestumise tekkeaeg oli 139 päeva (vahemik 2...351 päeva). Pärast seda vähenesid LTE-uuringus esinemissageduse näitajad aja jooksul.

Vöötohatise infektsioonid piirdusid valdavalt paiksete nahanähtudega, olid kerge või mõõduka raskusega ja möödusid ilma anifrolumabi ravi katkestamata. Teatatud on ka mitme dermatoomi haaratusest ja dissemineerunud vormist (sealhulgas kesknärvisüsteemi haaratusest) (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

III faasi uuringutes tuvastati ravist tingitud ravimivastased antikehad 6 patsiendil 352-st (1,7%), kes said anifrolumabi soovitatavat annustamisskeemi 60-nädalase uuringuperioodi jooksul.

III faasi LTE-uuringus (ravi jätkamine aastatel 2...4) tuvastati ravist tingitud ravimivastased antikehad veel 5-l anifrolumabiga ravitud patsiendil.

Metoodiliste piirangute tõttu on nende leidude kliiniline tähtsus teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on SLE patsientidele manustatud kuni 1000 mg intravenoosseid annuseid ilma annust limiteeriva toksilisuse ilmnemiseta.

Anifrolumabi üleannustamise korral spetsiifilist ravi ei ole. Üleannustamise korral kasutada vajadusel toetavat ravi koos vastava jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L04AG11

Toimemehhanism

Anifrolumab on inimese monoklonaalne antikeha immunoglobuliin G1 kapa, mis seondub kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega I tüüpi interferooni retseptori alaühikuga 1 (IFNAR1). Selline seondumine inhibeerib I tüüpi interferooni signaaliülekannet, blokeerides seeläbi I tüüpi interferoonide (IFN) bioloogilise aktiivsuse. Anifrolumab põhjustab ka IFNAR1 sisenemist, vähendades seeläbi rakupinnal retseptoriga seondumisvalmis IFNAR1 hulka. Retseptori vahendatud I tüüpi IFN-i signaaliülekande blokeerimine pärsib IFN-le reageerivate geenide ekspressiooni ning ka järgnevaid põletikulisi ja immunoloogilisi protsesse. I tüüpi IFN-i inhibeerimine blokeerib plasmarakkude diferentseerumise ja normaliseerib perifeersete T-rakkude alamrühmi, taastades tasakaalu omandatud ja kaasasündinud immuunsuse vahel, mis on SLE korral häiritud.

Farmakodünaamilised toimed

SLE-ga täiskasvanud patsientidele anifrolumabi manustamine annustes ≥ 300 mg intravenoosse infusioonina (i.v.) iga 4 nädala järel näitas 21 geenist koosneva I tüüpi interferooni farmakodünaamilise (FD) signatuuri järjepidevat neutraliseerimist ($\geq 80\%$) veres. See allasurumine ilmnes juba 4 nädalat pärast ravi ning jäi kas püsima või suurenes veelgi 52-nädalase raviperioodi jooksul. Pärast ravi lõpetamist anifrolumabiga SLE kliiniliste uuringute 52-nädalase raviperioodi lõppedes taastusid vereproovides I tüüpi IFN-i FD signatuuri ravieelsed väärtused 8...12 nädala jooksul. Anifrolumab 150 mg i.v. pärssis varajasel hindamisel geenisignatuuri $< 20\%$, mis raviperioodi lõpuks saavutas maksimumi $< 60\%$.

Ravieelse dsDNA vastaste antikehade positiivse leiuga SLE patsientidel viis ravi 300 mg anifrolumabiga aja jooksul 52. nädala vältel dsDNA vastaste antikehade arvulise vähenemiseni.

52 nädala jooksul anifrolumabi saanud madala komplemendi tasemega (C3 ja C4) patsientidel täheldati komplemendi sisalduse suurenemist.

Kliiniline efektiivsus

Anifrolumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes 52-nädalase raviperioodiga mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimeas platseebokontrolliga kolmanda faasi uuringus (uuring 1 [TULIP 1] ja uuring 2 [TULIP 2]). Patsientidel diagnoositi SLE vastavalt Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (1997) klassifikatsioonikriteeriumitele.

Kõik patsiendid olid vanuses ≥ 18 -aastat ja neil oli mõõdukas kuni raske haigus mõõdetuna SLE haiguse aktiivsuse indeks 2000 (*SLE Disease Activity Index 2000*, SLEDAI-2K) skooriga ≥ 6 punkti, organite haaratus põhines BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*, Briti saarte luupuse hindamisgrupp) hinnangu alusel ja arsti üldhinnangul (*Physician's Global Assessment*, PGA) skooriga ≥ 1 hoolimata SLE standardravi saamisest, mis sisaldas uuringueelselt kas üksinda või kombineeritult suukaudseid kortikosteroide, malaariavastaseid ravimeid ja/või immunosupressante. Peale suukaudsete kortikosteroidide (prednisoon või ekvivalent), mille annuse järk-järguline vähendamine oli ette nähtud uuringuplaanis, jätkasid patsiendid kliiniliste uuringute jooksul stabiilsetes annustes senist SLE ravi. Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli raske aktiivne luupusnefriit, ning samuti patsiendid, kellel oli raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus. Teiste bioloogiliste ravimite ja tsüklofosfamiidi kasutamine ei olnud kliiniliste uuringute jooksul lubatud. Teisi bioloogilisi ravimeid saavad patsiendid pidid enne uuringutega liitumist läbima vähemalt 5 poolväärtusaja pikkuse ravimi organismist eemaldamise perioodi. Mõlemad uuringud viidi läbi Põhja-Ameerikas, Euroopas, Lõuna-Ameerikas ja Aasias. Patsiendid said anifrolumabi või platseebot, mida manustati intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel.

Uuring 1 (N=457) ja uuring 2 (N=362) olid sarnase ülesehitusega.

1 uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks SLE ravivastuse indeksi (SRI-4) vastus, mis defineeriti kui kõikidele järgnevatele kriteeriumidele vastamine 52. nädalal võrreldes algtasemega:

- SLEDAI-2K algskoori vähenemine ≥ 4 punkti võrra;

- Uuringueelsega võrreldes ei ole haaratud ühtegi uut organsüsteemi 1 või enama BILAG A või 2 või enama BILAG B määratluse kohaselt;
- Uuringueelsega võrreldes ei halvenenud luupuse haiguse aktiivsus $\geq 0,30$ punkti võrra 3-punktilise PGA visuaalse analoogskaalaga (VAS);
- Keelatud ravimeid ei kasutata protokollides lubatud piirmäärade rohkem;
- Ravi ei katkestata.

2 uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks 52. nädalal hinnatud Briti saarte luupuse hindamisgrupi põhine kombineeritud luupuse hindamise (BICLA) vastus, mis määratleti kui paranemine kõikides organsüsteemides, mille aktiivsus algtasemel oli mõõdukas või raske:

- BILAG A algtaseme vähenemine B/C/D tasemeks ja BILAB B algtaseme vähenemine C/D tasemeks ja mitte ühtegi BILAG-i halvenemist teistes organsüsteemides, mis on määratletud kui ≥ 1 uue BILAG A-ga või ≥ 2 uue BILAG B-ga;
- Uuringueelsega võrreldes ei halvene SLEDAI-2K, kus halvenemist määratletakse kui >0 punktiline tõus algtasemest;
- Uuringueelsega võrreldes ei halvenenud luupuse haiguse aktiivsus $\geq 0,30$ punkti võrra 3-punktilise PGA visuaalse analoogskaalaga (VAS);
- Keelatud ravimeid ei kasutata protokollides lubatud piirmäärade rohkem;
- Ravi ei katkestata.

Mõlemas uuringus olid teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad suukaudsete kortikosteroidide annuse vähendamine ja iga-aastase ägenemise määra säilitamine. Mõlemas uuringus hinnati 300 mg anifrolumabi efektiivsust võrreldes platseeboga.

Patsientide demograafilised andmed oli mõlemas uuringus üldiselt sarnased; vanuse mediaan oli 41,3 ja 42,1 aastat (vahemik 18...69), 4,4% ja 1,7% olid ≥ 65 -aastased, 92% ja 93% naised, 71% ja 60% valged, 14% ja 12% mustanahalised/afroameeriklased ning 5% ja 17% asiaadid vastavalt uuringutes 1 ja 2. Mõlemas uuringus oli 72%-l patsientidest suur haiguse aktiivsus (SLEDAI-2K skoor ≥ 10). Uuringutes 1 ja 2 oli vastavalt 47%-l ja 49%-l raske haigus (BILAG A) vähemalt ühes organsüsteemis ning 46%-l ja 47%-l mõõdukas haigus (BILAG B) vähemalt kahes organsüsteemis. Kõige sagedamini haaratud organsüsteemid (uuringueelselt BILAG A või B) olid limaskestad (uuring 1: 87%, uuring 2: 85%) ning lihased ja luustik (uuring 1: 89%, uuring 2: 88%).

Uuringutes 1 ja 2 olid 90% patsientidest (mõlemas uuringus) seropositiivsed tuumavastaste antikehade (*anti-nuclear antibodies*, ANA) ning 45% ja 44% DNA kaksikahela vastaste (*anti-double-stranded DNA*, anti-dsDNA) antikehade suhtes; 34%-l ja 40%-l patsientidest oli väike C3 ning 21%-l ja 26%-l väike C4 sisaldus.

Uuringueelselt samaaegse standardravina kasutatud ravimid olid suukaudsed kortikosteroidid (uuring 1: 83%, uuring 2: 81%), malaariavastased ravimid (uuring 1: 73%, uuring 2: 70%) ja immunosupressandid (uuring 1: 47%, uuring 2: 48%; sealhulgas asatiopriin, metotreksaat, mükofenolaat ja misoribiin). Nendel patsientidel, kes said enne uuringut suukaudseid kortikosteroide (prednisoon või ekvivalent), oli keskmine ööpäevane annus uuringus 1 12,3 mg ja uuringus 2 10,7 mg. Nädalatel 8...40 pidid patsiendid, kes said enne uuringut suukaudseid kortikosteroide annuses ≥ 10 mg ööpäevas, vähendama annust järk-järgult $\leq 7,5$ mg-ni ööpäevas, välja arvatud juhul, kui tekkis haiguse aktiivsuse halvenemine.

BICLA ja SRI-4 ravivastuse puhul loeti patsiendid, kes katkestasid ravi enne 52. nädalat, mittereageerijateks. Uuringutes 1 ja 2 katkestas ravi enne 52. nädalat vastavalt 35 (19 %) ja 27 (15 %) anifrolumabi saanud patsienti ning 38 (21 %) ja 52 (29 %) platseebot saanud patsienti. Tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2 Efektiivsustulemused SLE-ga täiskasvanutel uuringus 1 ja uuringus 2

	Uuring 1		Uuring 2	
	Anifrolumab 300 mg	Platseebo	Anifrolumab 300 mg	Platseebo
BICLA ravivastus 52. nädalal*				
Ravivastuse saavutanute osakaal, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Erinevuse % (95% CI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
BICLA ravivastuse komponendid:				
BILAG paranemine, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
SLEDAI-2K mittehalvenemine, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
PGA mittehalvenemine, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Ravi mittekatkestamine, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Keelatud ravimite mittekasutamine väljaspool uuringuplaanis lubatud piire, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4 ravivastus 52. nädalal*				
Ravivastuse saavutanute osakaal, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Erinevuse % (95% CI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Suukaudsete kortikosteroidide vähendatud annuse säilitamine ‡				
Ravivastuse saavutanute osakaal, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Erinevuse % (95% CI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Ägenemiste määr				
Aastase ägenemiste määra näitaja, (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Määrade suhte näitaja (95% CI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: BILAG-põhine kombineeritud luupuse hindamine; BILAG: Briti saarte luupuse hindamisgrupp; PGA: arsti üldhinnang; SLEDAI-2K: süsteemse erütematoosse luupuse haiguse aktiivsuse indeks 2000; SRI-4: SLE ravivastuse indeks. Kõik patsiendid said standardravi.

* BICLA ja SRI-4 põhinevad koondhinnangul, kus ravi katkestamine või ravimite kasutamise piiramine on osa ravivastuse kriteeriumidest.

† Patsiendid, kes lõpetasid ravi või kasutasid keelatud ravimeid väljaspool uuringuplaanis lubatud piire, loeti ravivastust mittesaavutanuteks.

‡ Patsientide alamrühm, kes said enne uuringut suukaudseid kortikosteroide annuses ≥ 10 mg ööpäevas. Ravivastuse saavutanuid määratleti kui patsiente, kellel oli 40. nädalal annust vähendatud $\leq 7,5$ mg-ni ööpäevas ja see püsis 52. nädalal.

Pikaajaline jätku-uuring

Patsiendid, kes lõpetasid 52-nädalase osaluse uuringutes 1 ja 2 (põhiuuringud), olid sobivad jätkama ravi randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga 3-aastases pikaajalises jätku-uuringus (LTE). Patsiendid, kes olid uuringutes 1 ja 2 saanud anifrolumabi kas annuses 150 mg või 300 mg, said LTE-uuringus anifrolumabi annuses 300 mg. Patsiendid, kes olid uuringutes 1 ja 2 saanud platseebot, randomiseeriti uuesti vahekorras 1:1 saama kas 300 mg anifrolumabi või platseebot; LTE-uuringus oli 300 mg anifrolumabi ja platseebo saamise ligikaudne suhe 4:1.

Pikaajalist efektiivsust hinnati patsientidel, kes said põhiuuringus 300 mg anifrolumabi või platseebot ja jätkasid sama ravi LTE-uuringus (anifrolumab N=257; platseebo N=112). Nende seas said 69% anifrolumabiga ravitud patsientidest (177/257) ja 46% platseebot saanud patsientidest (52/112) ravi

kokku 4 aasta jooksul. 208. nädalal oli keskmine SLEDAI-2K skoor (SE) anifrolumabi saanud patsientidel (n=140) 3,4 (0,25) ja platseebot saanud patsientidel (n=44) 4,0 (0,46).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada anifrolumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta süsteemse erütematoosse luupuse ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anifrolumabi farmakokineetikat (FK) uuriti pärast 100...1000 mg intravenoossete annuste manustamist SLE-ga täiskasvanud patsientidele iga 4 nädala järel ja pärast üksikannuse manustamist tervetele vabatahtlikele.

Annusevahemikus 100...1000 mg on anifrolumabil mittelineaarne FK. FK ekspositsioon vähenes kiiremini annuste puhul, mis olid väiksemad kui 300 mg iga 4 nädala järel (soovitav annus).

Imendumine

Anifrolumabi manustatakse intravenoosse infusioonina.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on anifrolumabi hinnanguline tsentraalne ja perifeerne jaotusruumala 69,1 kg kaaluval patsiendil vastavalt 2,93 l (variatsioonikoefitsiendina kalkuleeritud interindividuaalne varieeruvus 26,9%) ja 3,3 l.

Biotransformatsioon

Anifrolumab on valk, mistõttu ei ole spetsiifilisi metabolismi uuringuid läbi viidud.

Anifrolumab eritub IFNAR-vahendatud eliminatsiooni sihtmärkrajaga ja retikuloendoteliaalsüsteemi kaudu, kus anifrolumab lagundatakse eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks proteolüütiliste ensüümide poolt, mis on organismis laialdaselt jaotunud.

Eritumine

IFNAR1-vahendatud kliirensi küllastumise tõttu suuremate annuste kasutamisel suureneb ekspositsioon rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Populatsiooni FK modelleerimise põhjal oli hinnanguline tüüpiline süsteemne kliirens (CL) 0,193 l/ööpäevas, kus variatsioonikoefitsiendina kalkuleeritud interindividuaalne varieeruvus oli 33,0%. CL-i mediaan väheneb aja jooksul aeglaselt, 8,4% vähenemist täheldatakse 1 raviaasta pärast. Pikaajalise jälgimise tulemusena leiti, et anifrolumabi kliirens on 2. kuni 4. raviaastal stabiilne.

Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli ligikaudu 16 nädalat pärast anifrolumabi viimase annuse manustamist ravimi kontsentratsioon seerumis enamikel patsientidel (95%) allpool määratavuse piiri, kui anifrolumabi oli manustatud ühe aasta jooksul.

Patsientide erirühmad

Puudus süsteemse kliirensi kliiniliselt oluline erinevus vanuse, rassi, etnilise kuuluvuse, piirkonna, soo, IFN staatuse või kehakaalu põhjal, mis vajaks annuse kohandamist.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni FK analüüsi põhjal ei mõjutanud vanus (vahemik 18...69 aastat) anifrolumabi kliirensit; populatsiooni FK andmestik hõlmas $20 \geq 65$ -aastast patsienti (3%).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju hindamiseks anifrolumabile ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud. Populatsiooni FK analüüside põhjal oli anifrolumabi kliirens võrreldav eGFR väärtuste kerge ($60 \dots 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja mõõduka vähenemisega ($30 \dots 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ning normaalse neerufunktsiooniga ($\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) SLE patsientidel. eGFR-i tõsise vähenemise või lõppstaadiumis neeruhaigusega ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) SLE patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja; anifrolumab ei eritu neerude kaudu.

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli valgu ja kreatiniini suhe uriinis (*urine protein/creatinine ratio*, UPCR) $> 2 \text{ mg/mg}$. Populatsiooni FK analüüside põhjal ei mõjutanud UPCR-i suurenemine oluliselt anifrolumabi kliirensit.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hindamiseks anifrolumabile ei ole spetsiifilisi kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Kuna anifrolumab kui IgG1 monoklonaalne antikeha eritub peamiselt katabolismi teel ning ei metaboliseeru maksaensüümide vahendusel, siis ei mõjuta maksafunktsiooni muutused tõenäoliselt anifrolumabi eritumist. Populatsiooni FK analüüside põhjal ei olnud uuringueelsetel maksafunktsiooni biomarkeritel (ALAT ja ASAT aktiivsus $\leq 2,0 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist [ULN] ja üldbilirubiin) kliiniliselt olulist mõju anifrolumabi kliirensile.

Koostoimed

Populatsiooni FK analüüside põhjal ei mõjutanud suukaudsete kortikosteroidide, malaariavastaste ravimite, immunosupressantide (sh asatiopriin, metotreksaat, mükofenolaat ja misoribiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, AKE inhibiitorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine olulisel määral anifrolumabi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised uuringud

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud makaakidel ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Anifrolumab on monoklonaalne antikeha, millega ei ole genotoksilisuse ja kantserogeensusu uuringuid läbi viidud.

IFNAR1 blokaadi näriliste mudelites on täheldatud kantserogeense potentsiaali suurenemist. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Reproduktsioonitoksilisus

Arengutoksilisus

Makaakidega läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati embrüo/loote kaotuse esinemissageduse suurenemist; nende leidude esinemissagedus jäi varasemate kontrollnäitajate piiridesse ning ei olnud statistiliselt olulised. Nende leidude tähtsus inimestele on teadmata. Toimet emasloomale ega postnataalsele arengule ei ole täheldatud ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni ligikaudu 28 korda suuremad inimesele soovitatavast maksimaalsest annusest AUC põhjal.

Olemasolevate andmete põhjal ei saa välistada anifrolumabi võimalikku mõju eostumisele ja implantatsioonile.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ole otseselt hinnatud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele. 9-kuulises korduvtoksilisuse uuringus ei täheldatud makaakidel anifrolumabiga seotud kõrvaltoimeid isas- ja emasloomade fertiilsuse kaudsetele näitajatele, mis põhinesid seemnevedeliku analüüsil, spermatogeneesi staadiumi määramisel, menstruatsioonitsükli, elundite kaalul ja histopatoloogilistel leidudel reproduktiivorganites, kui kasutati ligikaudu 58-kordset inimesele soovitatavat maksimaalset annust AUC põhjal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Lüsiinvesinikkloriid
Trehaloosdihüdraat
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud infusioonilahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 4 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda ega loksutada.

Lahjendatud infusioonilahus

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,0 ml kontsentrati läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist punnkork ja hall alumiiniumist ümbris eemaldatava kattega.

Pakendi suurus on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Saphnelo on üheannuselises viaalis. Infusioonilahuse peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja nagu on kirjeldatud allpool, järgides aseptika nõudeid :

Lahuse valmistamine

1. Kontrollige ravimit visuaalselt nähtavate osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Saphnelo on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui märkate lahuses hägusust, värvuse muutust või nähtavaid osakesi, tuleb viaal hävitada. Viaali ei tohi loksutada.
2. Lahjendage 2,0 ml Saphnelo infusioonilahuse kontsentrati infusioonikotis naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega mahuni 50 ml või 100 ml.
3. Lahuse segamiseks pöörake kotti ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
4. Viaali järele jäänud kontsentraat tuleb hävitada.
5. Infusioonilahus on soovitatav manustada kohe pärast valmistamist. Kui infusioonilahust on hoitud külmkapis (vt lõik 6.3), peab see enne manustamist saavutama toatemperatuuri (15 °C...25 °C).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1623/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Saphnelo 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
anifrolumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal 2 ml kontsentraadiga sisaldab 300 mg anifrolumabi (150 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, lüsiinvesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda ega loksutada.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1623/001 1 viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Saphnelo 300 mg steriilne kontsentraat
anifrolumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

AstraZeneca

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Saphnelo 300 mg infusioonilahuse kontsentraat anifrolumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Saphnelo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Saphnelo kasutamist
3. Kuidas Saphnelot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Saphnelot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Saphnelo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Saphnelo

Saphnelo sisaldab toimeainet anifrolumab, mis on monoklonaalne antikeha (teatud tüüpi valk, mis kinnitub organismis kindla sihtmärgi külge).

Milleks Saphnelot kasutatakse

Saphnelot kasutatakse **mõõduka kuni raske luupuse** (süsteemne erütematoosne luupus, SLE) raviks täiskasvanutel, kelle haigust ei ole saadud tavaraviga (suukaudsed kortikosteroidid, immunosupressandid ja/või malaariavastased ravimid) hästi kontrolli alla.

Teile manustatakse Saphnelot lisaks luupuse tavaravile.

Luupus on haigus, mille korral infektsioonide vastu võitlev kaitsesüsteem (immuunsüsteem) ründab organismi enda rakke ja kudesid. See põhjustab põletikku ja organkahjustust. See võib kahjustada peaaegu igat organit kehas, sealhulgas nahka, liigeseid, neere, aju ja teisi elundeid. See võib põhjustada valu, lööbeid, liigeste turset, palavikku ja tugevat väsimus- või nõrkustunnet.

Kuidas Saphnelo toimib

Luupusega inimestel on kõrge I tüüpi interferoonideks nimetatavate valkude tase, mis stimuleerivad immuunsüsteemi aktiivsust. Anifrolumab kinnitub sihtmärgi (retseptori) külge, millele need valgud mõjuvad, peatades nende toime. Sellisel viisil toime peatamine võib vähendada kehas põletikku, mis põhjustab luupuse nähtusid.

Saphnelo kasutamisest saadav kasu

Saphnelo võib aidata vähendada luupuse aktiivsust ja teil esinevate luupuse ägenemiste arvu. Kui te võtate ravimeid, mida nimetatakse suukaudseteks kortikosteroidideks, võib Saphnelo võimaldada arstil vähendada luupuse raviks kasutatavate suukaudsete kortikosteroidide ööpäevast annust.

2. Mida on vaja teada enne Saphnelo kasutamist

Saphnelot ei tohi kasutada

- kui olete anifrolumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Saphnelo kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui te arvate, et teil on kunagi tekkinud **allergiline reaktsioon** selle ravimi suhtes (vt „Pöörake tähelepanu tõsiste allergiliste reaktsioonide ja infektsioonide nähtudele“ allpool);
- kui teil tekib infektsioon või ilmnevad **infektsiooni** sümptomid (vt „Pöörake tähelepanu tõsiste allergiliste reaktsioonide ja infektsioonide nähtudele“ allpool);
- kui teil on mõni pikaajaline või korduv infektsioon;
- kui luupus on kahjustanud teie neerusid või närvisüsteemi;
- kui teil on või on olnud vähk;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud (vaktsiin) või teil on see plaanis. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid või nõrgestatud elusvaktsiinid);
- kui te saate mõnda teist bioloogilist ravimit (nt belimumab luupuse raviks).

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage enne Saphnelo manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Pöörake tähelepanu tõsiste allergiliste reaktsioonide ja infektsioonide nähtudele

Saphnelo võib põhjustada **tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia)**, vt lõik 4. Kui arvate, et teil võib olla tekkinud tõsine allergiline reaktsioon, **otsige kohe arstiabi**. Nähud võivad olla järgmised:

- näo, keele või suu turse;
- hingamisraskused;
- minestustunne, pearinglus või -pööritus (vererõhu languse tõttu).

Ravi ajal Saphneloga võib esineda suurem risk **infektsiooni** tekkeks. **Teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik**, kui märkate võimaliku infektsiooni tunnuseid, sealhulgas:

- palavik või gripilaadsed sümptomid;
- lihasvalud;
- köha või hingeldus (need võivad olla hingamisteede infektsiooni nähud, vt lõik 4);
- urineerimisel tekkiv põletustunne või tavalisest sagedasem urineerimine;
- kõhulahtisus või kõhuvalu;
- punetav nahalööve, mis võib põhjustada valu ja põletustunnet (see võib olla vöötohatise ilming, vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Saphnelo

- Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- Teatage oma arstile, kui te olete hiljuti saanud või on plaanis saada vaktsiini. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi teatud vaktsiine manustada. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Saphneloga ravi alustamist ja ravi ajal nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ei ole teada, kas Saphnelo võib kahjustada veel sündimata last.

- **Enne Saphneloga ravi alustamist öelge oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase.** Arst otsustab, kas teile tohib seda ravimit manustada.
- **Kui te kavatsete raseduda** selle ravimi kasutamise ajal, **pidage nõu oma arstiga.**
- **Kui te rasedute ravi ajal Saphneloga,** teavitage sellest oma arsti. Ta arutab teiega, kas peaksite ravi selle ravimiga lõpetama.

Imetamine

- **Enne Saphneloga ravi alustamist öelge oma arstile, kui te toidate last rinnaga.** Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Arst arutab teiega, kas peaksite ravi imetamise ajaks katkestama või imetamise lõpetama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Saphnelot kasutada

Saphnelot manustab teile meditsiiniõde või arst.

- Soovitatav annus on 300 mg.
- Ravimit tilgutatakse veeni (intravenoosne infusioon) 30 minuti jooksul.
- Ravimit manustatakse iga 4 nädala järel.

Kui teil jääb Saphnelo manustamiseks mõeldud **visiit vahele**, helistage niipea kui võimalik oma arstile, et kokku leppida uue visiidi toimumise aeg.

Ravi lõpetamine Saphneloga

Arst otsustab, kas ravi selle ravimiga on vaja lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised allergilised reaktsioonid:

Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st). Kui teil tekib ükskõik milline järgnevalt loetletud tõsise allergilise reaktsiooni nähtudest, **otsige kohe arstiabi või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:**

- näo, keele või suu turse;
- hingamisraskused;
- minestustunne, pearinglus või -pööritus (vererõhu languse tõttu).

Muud kõrvaltoimed:

Teatage oma arstile või meditsiiniõdele, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- nina- või kurguinfektsioonid;
- rindkereinfektsioon (*bronhiit*).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- ninakõrvalkoobaste- või kopsupõletik;
- vöötohatis (*herpes zoster*) – punetav nahalööve, mis võib põhjustada valu ja põletustunnet;
- allergilised (*ülitundlikkus*-) reaktsioonid;

- infusiooniga seotud reaktsioonid – võivad tekkida infusiooni ajal või vahetult pärast seda; sümptomiteks võivad olla peavalu, iiveldus, oksendamine, väga tugev väsimus- või nõrkustunne (*kurnatus*) ja peeringlus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- liigesevalu (*artralgia*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Saphnelot säilitada

Selle ravimi säilitamise eest vastutab arst, meditsiiniõde või apteeker. Säilitamisjuhised on järgmised:

- Seda ravimit ei tohi manustada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda ega loksutada.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Saphnelo sisaldab

- **Toimeaine** on anifrolumab. Üks viaal sisaldab 300 mg anifrolumabi.
- **Teised koostisosad** on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, lüsiinvesinikkloriid, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Saphnelo välja näeb ja pakendi sisu

Saphnelo on selge kuni veiklev, värvitu kuni kergelt kollakas kontsentradi lahus.

Saphnelo on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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 41 03 7080

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 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Saphnelo on üheannuselises viaalis. Infusioonilahuse peab valmistama ja manustama tervishoiutöötaja nagu on kirjeldatud allpool, järgides aseptika nõudeid:

Lahuse valmistamine

1. Kontrollige viaali visuaalselt nähtavate osakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Saphnelo on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus. Kui märkate lahuses hägusust, värvuse muutust või nähtavaid osakesi, tuleb viaal hävitada. Viaali ei tohi loksutada.
2. Lahjendage 2,0 ml Saphnelo infusioonilahuse kontsentrati infusioonikotis naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega mahuni 50 ml või 100 ml.
3. Lahuse segamiseks pöörake kotti ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
4. Viaali järele jäänud kontsentrati tuleb hävitada.
5. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on selle kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 4 tunni jooksul toatemperatuuril. Lahjendatud lahus, mida selle aja jooksul ei kasutata, tuleb hävitada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamine

1. Infusioonilahus on soovitatav manustada kohe pärast valmistamist. Kui infusioonilahust on hoitud külmkapis, laske sellel enne manustamist saavutada toatemperatuur (15 °C...25 °C).
2. Manustage infusioonilahus intravenoosselt 30 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab steriilset väikese valgusiduvusega 0,2- kuni 15-mikronilist süsteemisest või lisafiltrit.
3. Infusiooni lõpus loputage infusioonisüsteemi 25 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, et tagada kogu infusioonilahuse manustamine.
4. Mitte manustada koos teiste ravimitega sama infusioonisüsteemi kaudu.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet anifrolumabi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvesse on võetud olemasolevaid turuletulekujärgseid andmeid artralgia kohta, sealhulgas 11 juhtumit, millel on ajaliselt lähedane seos ja põhjuslikku seost anifrolumabiga peetakse vähemalt võimalikuks, ning veel 16 juhtumit, mille algusaeg oli 14 päeva jooksul. Lisaks on teatatud kahest positiivse uuesti esilekutsumisega juhtumist, sealhulgas Prantsusmaa vallandusjuhtumist, mille puhul peetakse põhjuslikku seost tõenäoliseks. Ühtekokku pakuvad need juhtumid piisavalt tõendeid, et toetada põhjuslikku seost anifrolumabi ja artralgia vahel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et anifrolumabi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Anifrolumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et anifrolumabi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.