

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Saphnelo 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 150 mg anifrolumaba.

Jedna bočica od 2,0 ml koncentrata sadrži 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

Anifrolumab je ljudsko imunoglobulinsko G1 kapa (IgG1 κ) monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama mišjeg mijeloma (NS0) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina, čiji pH iznosi 5,9.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Saphnelo je indiciran kao dodatna terapija u odraslih bolesnika koji unatoč standardnoj terapiji imaju umjereno težak do težak aktivni sistemski eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE) s pozitivnim autoprotutijelima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju SLE-a.

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg, primijenjeno intravenskom infuzijom tijekom 30 minuta svaka 4 tjedna.

Bolesnicima koji u anamnezi imaju reakcije na infuziju može se primijeniti premedikacija (npr. antihistaminik) prije infuzije anifrolumaba (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti planiranu infuziju, treba je primiti što je prije moguće. Između dviju doza mora se održavati interval od najmanje 14 dana.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni kod ispitanika u dobi od ≥ 65 godina ($n = 20$); nema dostupnih podataka za bolesnike starije od 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu. Nema iskustva s primjenom kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Saphnelo u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Saphnelo se ne smije primjenjivati brzo ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Nakon što se razrijedi s otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), Saphnelo se primjenjuje infuzijom tijekom 30 minuta kroz intravensku infuzijsku liniju koja ima ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora 0,2 do 15 mikrometara i male sposobnosti vezanja proteina ili dodatni (engl. *add-on*) filter.

Ako se kod bolesnika pojavi reakcija na infuziju, može se smanjiti brzina infuzije ili privremeno prekinuti njezina primjena.

Po završetku infuzije, komplet za infuziju treba isprati s 25 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze otopine za infuziju.

Istom se infuzijskom linijom ne smiju istodobno primjenjivati drugi lijekovi.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Skupine bolesnika koje nisu bile uključene u klinička ispitivanja

Anifrolumab se nije ispitivao u kombinaciji s drugim biološkim terapijama, uključujući terapije koje ciljano djeluju na B-stanice. Stoga se liječenje anifrolumabom ne preporučuje u kombinaciji s biološkim terapijama.

Anifrolumab se nije ispitivao kod bolesnika s teškim aktivnim lupusom središnjeg živčanog sustava ili teškim aktivnim lupusnim nefritisom (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost

Nakon primjene anifrolumaba prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8).

U 52-tjednim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući angioedem) prijavljene su kod 0,6% bolesnika koji su primali anifrolumab.

Bolesnicima koji u anamnezi imaju reakcije na infuziju i/ili preosjetljivost može se primijeniti premedikacija (npr. antihistaminik) prije infuzije anifrolumaba (vidjeti dio 4.2).

U slučaju razvoja ozbiljne reakcije na infuziju ili reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksije) treba odmah prekinuti primjenu anifrolumaba i uvesti odgovarajuću terapiju.

Infekcije

Anifrolumab povećava rizik od infekcija dišnih putova i herpes zostera (opaženi su slučajevi diseminiranog herpes zostera) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici sa SLE-om koji uzimaju i imunosupresive mogu biti izloženi većem riziku od infekcije herpesom zosterom.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima javile su se ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije (uključujući pneumoniju), uključujući kod bolesnika liječenih anifrolumabom.

Zbog njegova mehanizma djelovanja, anifrolumab treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s kroničnom infekcijom, rekurentnim infekcijama u anamnezi ili poznatim faktorima rizika za infekciju. Liječenje anifrolumabom ne smije se započeti kod bolesnika s bilo kakvom klinički značajnom aktivnom infekcijom sve dok se ona ne povuče ili na odgovarajući način liječi. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako primijete znakove ili simptome klinički značajne infekcije. Ako se kod bolesnika razvije infekcija ili nema odgovora na standardnu terapiju, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i pomno razmotriti privremeni prekid liječenja anifrolumabom dok se infekcija ne povuče.

Nisu provedena ispitivanja primjene kod bolesnika s primarnom imunodeficiijom u anamnezi.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati bolesnici s aktivnom ili latentnom tuberkulozom (TBC) u anamnezi kod kojih se nije mogla potvrditi provedba odgovarajućeg liječenja. Kod bolesnika s neliječenim latentnim TBC-om treba razmotriti primjenu terapije za tuberkulozu prije početka liječenja anifrolumabom. Anifrolumab se ne smije primjenjivati kod bolesnika s aktivnim TBC-om.

Imunizacija

Nema dostupnih podataka o imunosnom odgovoru na cjepiva.

Prije početka liječenja treba razmotriti završetak svih prikladnih imunizacija u skladu s važećim smjernicama za imunizaciju. Kod bolesnika liječenih anifrolumabom treba izbjegavati istodobnu primjenu živih ili atenuiranih cjepiva.

Zloćudna bolest

Utjecaj liječenja anifrolumabom na potencijalni razvoj zloćudnih bolesti nije poznat. Nisu provedena ispitivanja primjene kod bolesnika sa zloćudnom bolešću u anamnezi. Međutim, bolesnici s planocelularnim ili bazocelularnim rakom kože te bolesnice s rakom vrata maternice koji je u potpunosti odstranjen ili odgovarajuće liječen mogli su sudjelovati u kliničkim ispitivanjima kod SLE-a.

U 52-tjednim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, neovisno o dozi, zloćudne su novotvorine (uključujući nemelanomski rak kože) prijavljene kod 1,2% bolesnika liječenih anifrolumabom u usporedbi s 0,6% bolesnika koji su primali placebo (stopa incidencije prilagođena za izloženost [engl. *exposure-adjusted incidence rate*, EAIR]: 1,2 odnosno 0,7 događaja na 100 bolesnik-godina [B-G]). Druge zloćudne bolesti osim nemelanomskog raka kože opažene su kod 0,7% bolesnika liječenih anifrolumabom i 0,6% onih koji su primali placebo. Zloćudne bolesti

opažene kod više od jednog bolesnika liječenog anifrolumabom uključivale su rak dojke i planocelularni karcinom.

Kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za razvoj ili recidiv zloćudne bolesti treba individualno razmotriti omjer koristi i rizika liječenja. Potreban je oprez kad se razmatra nastavak liječenja bolesnika kod kojih se razvila zloćudna bolest.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne očekuje se da će se anifrolumab metabolizirati posredstvom jetrenih enzima ni eliminirati putem bubrega.

Povišene razine određenih citokina tijekom kronične upale potiskuju proizvodnju nekih enzima citokroma 450 (CYP450). Anifrolumab blago snižava razine nekih citokina, no nije poznato utječe li na aktivnost CYP450. Preporučuje se provoditi terapijsko praćenje kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima koji su supstrati CYP enzima s uskim terapijskim indeksom i čija se doza individualno prilagođava (npr. varfarinom).

Imunosni odgovor

Nije se ispitivala istodobna primjena anifrolumaba i cjepiva (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci (manje od 300 ishoda trudnoća) o primjeni lijeka Saphnelo u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu dala jasne rezultate u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Saphnelo ne preporučuje se u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim u slučajevima kada moguća korist liječenja nadmašuje mogući rizik.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se anifrolumab u majčino mlijeko. Anifrolumab je otkriven u mlijeku ženki makaki majmuna (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Saphnelo uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost kod ljudi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na kakve štetne učinke anifrolumaba na neizravna mjera plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Saphnelo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja anifrolumabom bile su infekcija gornjih dišnih putova (34%), bronhitis (11%), reakcija na infuziju (9,4%) i herpes zoster (6,1%). Najčešća ozbiljna nuspojava bio je herpes zoster (0,4%).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definira se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova*	vrlo često
	bronhitis*	vrlo često
	herpes zoster	često
	infekcija dišnih putova*	često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost	često
	anafilaktička reakcija	manje često [§]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	nepoznato
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na infuziju	često

* Skupni pojmovi: infekcija gornjih dišnih putova (uključujući infekciju gornjih dišnih putova, nazofaringitis, faringitis); bronhitis (uključujući bronhitis, virusni bronhitis, traheobronhitis); infekcija dišnih putova (uključujući infekciju dišnih putova, virusnu infekciju dišnih putova, bakterijsku infekciju dišnih putova).

[§] Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku i dio 4.4.

Dugoročna sigurnost

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja 1 i 2 (osnovna „feeder“ ispitivanja faze III) do 52. tjedna bili su pogodni za nastavak liječenja u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom dugoročnom produžetku ispitivanja tijekom dodatne 3 godine (vidjeti dio 5.1). Sveukupan dugoročni sigurnosni profil anifrolumaba bio je u skladu s 52-tjednim ispitivanjima.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju

Incidencija reakcija preosjetljivosti iznosila je 2,8% u skupini liječenoj anifrolumabom te 0,6% u onoj koja je primala placebo. Sve reakcije preosjetljivosti prijavljene su kod primjene prvih 6 infuzija. Reakcije preosjetljivosti pretežno su bile blagog do umjerenog intenziteta i nisu dovele do prekida liječenja anifrolumabom. Kod jednog je bolesnika prijavljena ozbiljna reakcija preosjetljivosti kod primjene prve infuzije. Taj je bolesnik nastavio primati anifrolumab uz primjenu premedikacije prije sljedećih infuzija.

U programu razvoja lijeka kod SLE-a anafilaktička reakcija prijavljena je kod 0,1% (1/837) bolesnika. Taj se događaj javio nakon primjene doze od 150 mg anifrolumaba, a bolesnik se oporavio nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Incidencija reakcija na infuziju iznosila je 9,4% u skupini liječenoj anifrolumabom te 7,1% u onoj koja je primala placebo. Reakcije na infuziju bile su blagog do umjerenog intenziteta (najčešći simptomi bili su glavobolja, mučnina, povraćanje, umor i omaglica), nijedna nije bila ozbiljna i nijedna nije dovela do prekida liječenja anifrolumabom. Reakcije na infuziju najčešće su se prijavljivale na početku liječenja, kod primjene prve i druge infuzije, dok je kod sljedećih infuzija zabilježen manji broj prijava.

Infekcije dišnih putova

Stope prijavljivanja uz anifrolumab u odnosu na placebo iznosile su: 34,4% naspram 23,2% za infekciju gornjih dišnih putova, 10,7% naspram 5,2% za bronhitis i 3,3% naspram 1,5% za infekciju dišnih putova. Infekcije uglavnom nisu bile ozbiljne, bile su blagog ili umjerenog intenziteta i povukle su se bez prekida liječenja anifrolumabom (vidjeti dio 4.4).

Herpes zoster

U 52-tjednim kliničkim ispitivanjima incidencija herpes zostera iznosila je 6,1% u skupini liječenoj anifrolumabom te 1,3% u onoj koja je primala placebo (vidjeti dio 4.4), a srednja vrijednost vremena do nastupa infekcije iznosila je 139 dana (raspon: 2 – 351 dan). Nakon toga su se stope incidencije u dugoročnom produžetku ispitivanja s vremenom smanjile.

Herpes zoster infekcije pretežno su imale lokalizirane kožne manifestacije, bile su blagog ili umjerenog intenziteta i povukle su se bez prekida liječenja anifrolumabom. Prijavljeni su i slučajevi u kojima je bolest zahvaćala više dermatoma i slučajevi diseminirane bolesti (uključujući zahvaćenost središnjeg živčanog sustava) (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

U ispitivanjima faze III protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja otkrivena su kod 6 od 352 (1,7%) bolesnika liječena anifrolumabom prema preporučenom režimu doziranja tijekom 60-tjednog razdoblja ispitivanja.

U dugoročnom produžetku ispitivanja faze III (od 2. do 4. godine liječenja), protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja otkrivena su kod 5 dodatnih bolesnika liječenih anifrolumabom.

Zbog metodoloških ograničenja klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici sa SLE-om primali intravenske doze do 1000 mg bez znakova toksičnosti koja bi ograničavala dozu.

Nema specifičnog liječenja za predoziranje anifrolumabom. U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG11

Mehanizam djelovanja

Anifrolumab je ljudsko imunoglobulinsko G1 kapa monoklonsko protutijelo, koje se s visokom specifičnošću i afinitetom vezuje za podjedinicu 1 receptora za interferon tipa I (IFNAR1). Tim se vezivanjem inhibira signalizacija putem interferona tipa I te tako blokira njegova biološka aktivnost. Anifrolumab također potiče ulazak receptora IFNAR1 u stanicu, čime se na staničnoj površini smanjuje broj receptora IFNAR1 dostupnih za stvaranje receptorskog sklopa. Blokiranjem receptorima posredovane signalizacije putem interferona tipa I inhibira se ekspresija gena koji odgovaraju na stimulaciju interferonom, kao i nizvodni upalni i imunološki procesi. Inhibicijom interferona tipa I blokira se diferencijacija plazma stanica i normaliziraju razine podskupina T-stanica u perifernoj krvi, čime se ponovno uspostavlja ravnoteža između stečene i urođene imunosti koja je narušena kod SLE-a.

Farmakodinamički učinci

Kod odraslih bolesnika sa SLE-om, primjenom anifrolumaba u dozama od ≥ 300 mg intravenskom infuzijom svaka 4 tjedna, postignuta je postojana neutralizacija ($\geq 80\%$) farmakodinamičkog potpisa interferona tipa I u krvi utvrđenog na temelju ekspresije 21 gena induciranog interferonom. Ta je supresija opažena već 4 tjedna nakon početka liječenja i održala se na istoj razini ili čak povećala tijekom 52-tjednog razdoblja liječenja. Nakon prekida primjene anifrolumaba na kraju 52-tjednog razdoblja liječenja u kliničkim ispitivanjima kod SLE-a farmakodinamički potpis interferona tipa I u uzorcima krvi vratio se na početne razine unutar 8 do 12 tjedana.

Anifrolumab u intravenskoj dozi od 150 mg u ranim je vremenskim točkama ostvario supresiju genskog potpisa $< 20\%$, koja je do kraja razdoblja liječenja dosegla maksimalnu razinu od $< 60\%$.

Kod bolesnika sa SLE-om koji su na početku ispitivanja bili pozitivni na protutijela na dvostruku uzvojnici DNA (engl. *double stranded DNA*, dsDNA), anifrolumab u dozi od 300 mg smanjio je broj protutijela na dsDNA tijekom vremena do 52. tjedna.

Kod bolesnika s niskim razinama komplemenata (C3 i C4) koji su primali anifrolumab opažena su povišenja razina komplemenata do 52. tjedna.

Klinička djelotvornost

Sigurnost i djelotvornost anifrolumaba ocjenjivale su se u dvama 52-tjednim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III (ispitivanje 1 [TULIP 1] i ispitivanje 2 [TULIP 2]). Bolesnicima je bio dijagnosticiran SLE prema klasifikacijskim kriterijima Američkog reumatološkog društva (kriteriji iz 1997.).

Svi su bolesnici imali ≥ 18 godina i umjerenu do tešku bolest, uz indeks aktivnosti SLE-a (engl. *SLE Disease Activity Index 2000*, SLEDAI-2K) ≥ 6 bodova, zahvaćenost organa prema kriterijima Britanske skupine za ocjenu lupusa (engl. *British Isles Lupus Assessment Group*, BILAG) i rezultat ≥ 1 prema liječnikovoj općoj ocjeni (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA), unatoč tome što su na početku ispitivanja primali standardnu terapiju za SLE koja je uključivala ili samo jedan od sljedećih lijekova ili bilo koju kombinaciju tih lijekova: oralne kortikosteroide (OKS), antimalarike i/ili imunosupresive. Uz izuzetak OKS-a (prednizona ili ekvivalenta), čija se doza morala smanjiti prema planu ispitivanja, bolesnici su tijekom kliničkih ispitivanja nastavili primati dotadašnju terapiju za SLE u stabilnim dozama. U ispitivanjima nisu mogli sudjelovati bolesnici s teškim aktivnim lususnim nefritisom ni oni s teškim aktivnim lususom središnjeg živčanog sustava. Tijekom kliničkih ispitivanja nije bila dopuštena primjena drugih bioloških lijekova ni ciklofosfamida. Bolesnici koji su primali druge biološke terapije morali su prije uključivanja u ispitivanje dovršiti razdoblje ispiranja u trajanju od najmanje 5 poluvjekova lijeka. Oba su ispitivanja provedena u Sjevernoj Americi, Europi,

Južnoj Americi i Aziji. Bolesnici su primali anifrolumab ili placebo primijenjene intravenskom infuzijom svaka 4 tjedna.

Ispitivanje 1 (N = 457) i ispitivanje 2 (N = 362) imala su sličan dizajn.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju 1 bio je indeks odgovora SLE-a (engl. *SLE Responder Index*) (SRI-4), koji se definirao kao ispunjavanje svakog od sljedećih kriterija u 52. tjednu u odnosu na početak ispitivanja:

- smanjenje početnog SLEDAI-2K rezultata za ≥ 4 boda
- bez zahvaćenosti novih organskih sustava, koje se definiralo kao rezultat BILAG A za 1 ili više sustava ili rezultat BILAG B za 2 ili više sustava u odnosu na početak ispitivanja
- bez pogoršanja aktivnosti lupusa od početka ispitivanja, koje se definiralo kao povećanje PGA rezultata za $\geq 0,30$ bodova na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) od 3 boda
- bez primjene ograničenih lijekova u mjeri većoj od one dozvoljene planom ispitivanja
- bez prekida liječenja

Primarna mjera ishoda u ispitivanju 2 bio je BICLA odgovor u 52. tjednu, koji se definirao kao poboljšanje u svim organskim sustavima s umjereno teškom ili teškom aktivnošću bolesti na početku ispitivanja:

- smanjenje svih početnih BILAG A rezultata na razinu B/C/D te početnih BILAG B rezultata na razinu C/D i bez pogoršanja BILAG rezultata u drugim organskim sustavima, koje se definiralo kao ≥ 1 novi BILAG A ili ≥ 2 nova BILAG B rezultata
- bez pogoršanja SLEDAI-2K rezultata od početne vrijednosti, pri čemu se pogoršanje definiralo kao povećanje početne vrijednosti za > 0 bodova
- bez pogoršanja aktivnosti lupusa od početka ispitivanja, pri čemu se pogoršanje definiralo kao povećanje PGA rezultata za $\geq 0,30$ bodova na VAS ljestvici od 3 boda
- bez primjene ograničenih lijekova u mjeri većoj od one dozvoljene planom ispitivanja
- bez prekida liječenja

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost u oba ispitivanja uključivale su održano smanjenje doze OKS-a i godišnju stopu razbuktavanja bolesti. U oba se ispitivanja ocjenjivala djelotvornost anifrolumaba u dozi od 300 mg u odnosu na placebo.

Demografske značajke bolesnika u načelu su bile slične u oba ispitivanja, pa je tako u ispitivanjima 1 i 2 medijan dobi iznosio 41,3 odnosno 42,1 godinu (raspon: 18 - 69), 4,4% odnosno 1,7% bolesnika imalo je ≥ 65 godina, njih 92% odnosno 93% činile su žene, 71% odnosno 60% bolesnika bili su bijelci, 14% odnosno 12% crnci/Afroamerikanci, a 5% odnosno 17% Azijci. U oba je ispitivanja 72% bolesnika imalo visoku aktivnost bolesti (SLEDAI-2K rezultat ≥ 10). U ispitivanjima 1 i 2, 47% odnosno 49% bolesnika imalo je tešku bolest (BILAG A) u najmanje 1 organskom sustavu, dok je njih 46% odnosno 47% imalo umjerenu bolest (BILAG B) u najmanje 2 organska sustava. Najčešće zahvaćeni organski sustavi (BILAG A ili B na početku ispitivanja) bili su kožno-sluznični sustav (ispitivanje 1: 87%; ispitivanje 2: 85%) i mišićno-koštani sustav (ispitivanje 1: 89%; ispitivanje 2: 88%).

U ispitivanjima 1 i 2, 90% bolesnika (oba ispitivanja) bilo je seropozitivno na antinuklearna protutijela, njih 45% odnosno 44% bilo je pozitivno na protutijela na dsDNA, 34% odnosno 40% bolesnika imalo je nisku razinu C3, a njih 21% odnosno 26% nisku razinu C4.

Lijekovi koje su bolesnici uzimali u sklopu standardne terapije na početku ispitivanja uključivali su oralne kortikosteroide (ispitivanje 1: 83%; ispitivanje 2: 81%), antimalarike (ispitivanje 1: 73%; ispitivanje 2: 70%) i imunosupresive (ispitivanje 1: 47%; ispitivanje 2: 48%; uključujući azatioprin, metotreksat, mikofenolat i mizoribin). Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja uzimali OKS (prednizon ili ekvivalent) srednja vrijednost dnevne doze iznosila je 12,3 mg u ispitivanju 1 te 10,7 mg u ispitivanju 2. Tijekom razdoblja od 8. do 40. tjedna bolesnici koji su na početku ispitivanja uzimali ≥ 10 mg OKS-a na dan morali su smanjiti dozu OKS-a na $\leq 7,5$ mg na dan, osim ako je došlo do pogoršanja aktivnosti bolesti.

Za odgovore BICLA i SRI(4) bolesnici koji su prekinuli liječenje prije 52. tjedna smatrali su se bolesnicima bez odgovora. Liječenje je prije 52. tjedna prekinulo 35 bolesnika (19%) koji su primali anifrolumab i 38 bolesnika (21%) koji su primali placebo u ispitivanju 1, odnosno 27 (15%) bolesnika koji su primali anifrolumab i 52 (29%) bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju 2. Rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Rezultati za djelotvornost kod odraslih sa SLE-om u ispitivanju 1 i ispitivanju 2

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA odgovor u 52. tjednu*				
Stopa odgovora, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Razlika, % (95% CI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
Sastavnice BICLA odgovora:				
Poboljšanje BILAG rezultata, n (%)†	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Bez pogoršanja SLEDAI-2K rezultata, n (%)†	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Bez pogoršanja PGA rezultata, n (%)†	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Bez prekida liječenja, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Bez primjene ograničenih lijekova u mjeri većoj od one dozvoljene planom ispitivanja, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Odgovor SRI-4 u 52. tjednu*				
Stopa odgovora, % (n/N)†	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Razlika, % (95% CI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Održano smanjenje doze OKS-a‡				
Stopa odgovora, % (n/N)†	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Razlika, % (95% CI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Stopa razbuktavanja bolesti				
Procijenjena anualizirana stopa razbuktavanja bolesti (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)
Procijenjen omjer stopa (95% CI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA (engl. *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment*): kompozitna ocjena lupusa utemeljena na kriterijima BILAG; BILAG: Britanska skupina za ocjenu lupusa, PGA: liječnikova opća ocjena; SLEDAI-2K: indeks aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa; SRI-4 (engl. *SLE Responder Index*): indeks odgovora SLE-a.

Svi su bolesnici primali standardnu terapiju.

* Odgovori BICLA i SRI-4 temelje se na objedinjenim parametrima koji su se procjenjivali, pri čemu su prekid liječenja ili primjena ograničenih lijekova dio kriterija za odgovor.

† Bolesnici koji su prekinuli liječenje ili uzimali ograničene lijekove u mjeri većoj od one dozvoljene planom ispitivanja smatraju se bolesnicima bez odgovora.

‡ Podskupina bolesnika koji su na početku ispitivanja uzimali OKS u dozi od ≥ 10 mg na dan. Bolesnici s odgovorom definirali su se kao bolesnici koji su do 40. tjedna smanjili dozu OKS-a na $\leq 7,5$ mg na dan i održali je na toj razini do 52. tjedna.

Dugoročni produžetak ispitivanja

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja 1 i 2 (osnovna ispitivanja) do 52. tjedna bili su pogodni za nastavak liječenja u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, 3-godišnjem dugoročnom produžetku ispitivanja. Bolesnici koji su u ispitivanjima 1 i 2 liječeni anifrolumabom u dozi od 150 mg ili 300 mg u dugoročnom su produžetku ispitivanja primali anifrolumab u dozi od 300 mg. Bolesnici koji su u ispitivanjima 1 i 2 primali placebo ponovno su randomizirani u omjeru 1:1 za primanje anifrolumaba u dozi od 300 mg ili placeba, što znači da je u dugoročnom produžetku ispitivanja omjer bolesnika na anifrolumabu u dozi od 300 mg i onih na placebo iznosio približno 4:1.

Dugoročna djelotvornost ocjenjivala se kod bolesnika koji su u osnovnom ispitivanju primali anifrolumab u dozi od 300 mg ili placebo i koji su nastavili primati istu terapiju u dugoročnom produžetku ispitivanja (anifrolumab, N=257; placebo, N=112). Među njima je 69% bolesnika koji su primali anifrolumab (177/257) i 46% bolesnika koji su primali placebo (52/112) dovršilo ukupno 4 godine liječenja. U 208. tjednu srednji SLEDAI-2K rezultat (standardna pogreška, SE) iznosio je

3,4 (0,25) kod bolesnika liječenih anifrolumabom (n = 140) odnosno 4,0 (0,46) kod bolesnika koji su primali placebo (n = 44).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja anifrolumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje sistemskog eritemskog lupusa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika anifrolumaba ispitivala se kod odraslih bolesnika sa SLE-om nakon primjene intravenskih doza u rasponu od 100 do 1000 mg jedanput svaka 4 tjedna te kod zdravih dobrovoljaca nakon primjene samo jedne doze.

Anifrolumab pokazuje nelinearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 100 mg do 1000 mg. Farmakokinetička izloženost brže se smanjivala pri dozama nižima od 300 mg svaka 4 tjedna (preporučena doza).

Apsorpcija

Anifrolumab se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni centralni i periferni volumen distribucije anifrolumaba iznosio je 2,93 l (uz interindividualnu varijabilnost [CV] od 26,9%) odnosno 3,3 l za bolesnika tjelesne težine 69,1 kg.

Biotransformacija

Budući da je anifrolumab protein, nisu provedena posebna ispitivanja njegova metabolizma.

Anifrolumab se eliminira eliminacijskim putem u kojem posreduje ciljni IFNAR i putem retikuloendotelnog sustava u kojem se očekuje razgradnja anifrolumaba do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina djelovanjem proteolitičkih enzima koji su široko rasprostranjeni u tijelu.

Eliminacija

Zbog zasićenja klirensa posredovanog receptorima IFNAR1 pri višim dozama izloženost lijeku povećava se više nego proporcionalno dozi.

Tipičan sistemski klirens (CL) procijenjen populacijskim farmakokinetičkim modeliranjem iznosio je 0,193 l na dan, uz interindividualnu varijabilnost (CV) od 33,0%. Medijan CL-a polako se smanjuje tijekom vremena, pa se tako nakon 1 godine liječenja bilježi smanjenje od 8,4%. Nakon dugoročnog praćenja, klirens anifrolumaba pokazao se stabilnim od 2. do 4. godine liječenja.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, serumske koncentracije anifrolumaba bile su ispod mjerljive razine kod većine bolesnika (95%) približno 16 tjedana nakon posljednje doze lijeka kad se anifrolumab primjenjivao tijekom godinu dana.

Posebne populacije

Dob, rasa, etničko podrijetlo, regija, spol, interferonski status i tjelesna težina nisu bili povezani s klinički važnom razlikom u sistemskom klirensu koja bi zahtijevala prilagodbu doze.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (raspon: 18 – 69 godina) nije utjecala na klirens anifrolumaba; skup podataka za populacijsku farmakokinetičku analizu uključivao je 20 (3%) bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na anifrolumab. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, klirens anifrolumaba bio je usporediv kod bolesnika sa SLE-om koji su imali blago ($60 - 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i umjereno smanjenje vrijednosti procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ($30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i onih s normalnom bubrežnom funkcijom ($\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Bolesnici sa SLE-om koji su imali vrlo izraženo smanjenje vrijednosti eGFR ili su bili u završnom stadiju bubrežne bolesti ($< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nisu mogli sudjelovati u kliničkim ispitivanjima; anifrolumab se ne izlučuje putem bubrega.

U kliničkim ispitivanjima nisu mogli sudjelovati ni bolesnici kojima je omjer proteina i kreatinina u mokraći iznosio $> 2 \text{ mg/mg}$. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, povišen omjer proteina i kreatinina u mokraći nije značajno utjecao na klirens anifrolumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na anifrolumab.

Kao IgG1 monoklonsko protutijelo, anifrolumab se prvenstveno eliminira katabolizmom i ne očekuje se njegov metabolizam putem jetrenih enzima, pa nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije utjecati na eliminaciju anifrolumaba. Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, početne vrijednosti bioloških biljega jetrene funkcije (ALT i AST $\leq 2,0 \times$ iznad gornje granice normale i ukupni bilirubin) nisu imale klinički važnog učinka na klirens anifrolumaba.

Interakcije

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, istodobna primjena oralnih kortikosteroida, antimalarika, imunosupresiva (uključujući azatioprin, metotreksat, mikofenolat i mizoribin), NSAIL-ova, ACE inhibitora i inhibitora HMG-CoA reduktaze nije značajno utjecala na farmakokinetiku anifrolumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije ili toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima.

Mutagenost i kancerogenost

Budući da je anifrolumab monoklonsko protutijelo, nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti ni kancerogenosti.

U modelima blokade receptora IFNAR1 kod glodavaca opažen je povećan kancerogeni potencijal. Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Reproduktivna toksičnost

Razvojna toksičnost

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja provedenima na makaki majmunima opažena je povećana incidencija gubitka zametka i ploda; incidencija tih nalaza bila je unutar kontrolnih vrijednosti iz prethodnih ispitivanja i nije bila statistički značajna. Nije poznat značaj tih nalaza za

ljude. Nisu opaženi učinci na majku ni postnatalni razvoj pri razinama izloženosti do približno 28 puta većima od onih koje se postižu maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi (na temelju AUC-a). Na temelju dostupnih podataka ne može se isključiti mogući učinak anifrolumaba na začeće i implantaciju.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu se izravno ocjenjivali učinci na plodnost mužjaka i ženki. U 9-mjesečnom ispitivanju primjene ponovljenih doza nisu opaženi štetni učinci anifrolumaba na neizravna mjerila plodnosti mužjaka ni ženki, temeljem analize sjemeni, stadija spermatogeneze, menstruacijskog ciklusa, težine organa i histopatoloških nalaza u reproduktivnim organima makaki majmuna pri razinama izloženosti približno 58 puta većima od onih koje se postižu maksimalnom preporučenom dozom kod ljudi (na temelju AUC-a).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
lizinklorid
trehaloza dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Razrijeđena otopina za infuziju

Dokazane su kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenoga lijeka tijekom 24 sata na temperaturi 2 °C do 8 °C te tijekom 4 sata na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne zamrzavati ni tresti.

Razrijeđena otopina za infuziju

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2,0 ml koncentrata u prozirnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) s elastomernim čepom i sivim *flip-off* zatvaračem s aluminijskim prstenom.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Saphnelo dolazi u jednodoznoj bočici. Otopinu za infuziju treba pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik korištenjem aseptične tehnike, i to na sljedeći način:

Priprema otopine

1. Vizualno pregledajte bočicu kako biste utvrdili sadrži li lijek čestice i je li promijenio boju. Saphnelo je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.
2. Razrijedite 2,0 ml Saphnelo otopine za infuziju u infuzijskoj vrećici koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) tako da dobijete 50 ml ili 100 ml lijeka.
3. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte je tresti.
4. Preostali koncentrat u bočici mora se baciti.
5. Preporučuje se otopinu za infuziju primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se otopina za infuziju čuvala u hladnjaku (vidjeti dio 6.3), pričekajte da se ugrije na sobnu temperaturu (15 °C – 25 °C) prije nego što je primijenite.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1623/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU
LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Saphnelo 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
anifrolumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 2 ml koncentrata sadrži 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, lizinklorid, trehaloza dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati ni tresti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1623/001 1 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Saphnelo 300 mg sterilni koncentrat
anifrolumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Saphnelo 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju anifrolumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Saphnelo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Saphnelo
3. Kako se Saphnelo primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Saphnelo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Saphnelo i za što se koristi

Što je Saphnelo

Saphnelo sadrži djelatnu tvar anifrolumab, koji je „monoklonsko protutijelo“ (jedna vrsta specijaliziranog proteina koji se vezuje za specifičnu metu u tijelu).

Za što se Saphnelo koristi

Saphnelo se koristi za liječenje **umjerenog do teškog lupusa** (sistemskog eritemskog lupusa, SLE-a) kod odraslih bolesnika kojima bolest nije dobro kontrolirana standardnim terapijama („oralnim kortikosteroidima“, „imunosupresivima“ i/ili „antimalaricima“).

Saphnelo ćete primati uz svoju standardnu terapiju za lupus.

Lupus je bolest kod koje sustav koji se bori protiv infekcija (imunosni sustav) napada stanice i tkiva vlastita tijela. To uzrokuje upalu i oštećenje organa. Lupus može zahvatiti gotovo bilo koji organ u tijelu, uključujući kožu, zglobove, bubrege, mozak i druge organe. Može uzrokovati bol, osipe, oticanje zglobova, vrućicu i izrazit umor ili slabost.

Kako Saphnelo djeluje

Osobe s lupusom imaju visoke razine proteina koji se zovu „interferoni tipa I“, a koji pospješuju aktivnost imunskog sustava. Anifrolumab se vezuje za metu (receptor) na koju ti proteini djeluju i tako onemogućuje njihovu aktivnost. Takvim blokiranjem njihova djelovanja može smanjiti upalu u tijelu koja uzrokuje pojavu znakova lupusa.

Koristi liječenje lijekom Saphnelo

Saphnelo može pridonijeti smanjenju aktivnosti lupusa i broja epizoda razbuktavanja te bolesti. Ako uzimate lijekove koji se zovu „oralni kortikosteroidi“, primjena lijeka Saphnelo može liječniku omogućiti i da Vam smanji dnevnu dozu oralnih kortikosteroida potrebnu za kontrolu lupusa.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Saphnelo

Ne smijete primiti Saphnelo

- ako ste alergični na anifrolumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Saphnelo:

- ako mislite da ste u bilo kojem trenutku imali **alergijsku reakciju** na ovaj lijek (pogledajte odlomak „Pripazite na znakove ozbiljnih alergijskih reakcija i infekcija“ u nastavku)
- ako imate infekciju ili simptome **infekcije** (pogledajte odlomak „Pripazite na znakove ozbiljnih alergijskih reakcija i infekcija“ u nastavku)
- ako imate dugotrajnu infekciju ili infekciju koja se neprekidno vraća
- ako Vam lupus zahvaća bubrege ili živčani sustav
- ako imate ili ste imali rak
- ako ste nedavno primili ili planirate primiti cjepivo. Naime, tijekom liječenja ovim lijekom ne smijete primiti određene vrste cjepiva („živa“ ili „živa atenuirana“ cjepiva)
- ako primete neki drugi biološki lijek (na primjer belimumab za liječenje lupusa).

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Saphnelo.

Pripazite na znakove ozbiljnih alergijskih reakcija i infekcija

Saphnelo može uzrokovati **ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksiju)** (pogledajte dio 4.). **Odmah potražite liječničku pomoć** ako mislite da biste mogli imati ozbiljnu alergijsku reakciju. Znakovi mogu uključivati:

- oticanje lica, jezika ili usta
- otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)

Tijekom liječenja lijekom Saphnelo možete biti izloženi povećanom riziku od razvoja **infekcije**. **Što prije obavijestite liječnika ili medicinsku sestru** ako primijetite znakove bilo koje moguće infekcije, uključujući:

- vrućicu ili simptome nalik gripi
- bolove u mišićima
- kašalj ili nedostatak zraka (to mogu biti znakovi infekcije dišnih putova, pogledajte dio 4.)
- žarenje pri mokrenju ili učestalije mokrenje nego inače
- proljev ili bol u želucu
- kožni osip praćen crvenilom koji može uzrokovati bol i žarenje (to može biti znak herpes zoster, pogledajte dio 4.)

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Saphnelo

- Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- Obavijestite svog liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti cjepivo. Naime, tijekom liječenja ovim lijekom ne smijete primiti određena cjepiva. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije i tijekom liječenja lijekom Saphnelo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nije poznato može li Saphnelo naškoditi nerođenu djetetu.

- **Prije nego što započnete liječenje lijekom Saphnelo, recite liječniku ako ste trudni** ili mislite da biste mogli biti trudni. Liječnik će odlučiti smijete li primati ovaj lijek.
- **Razgovarajte sa svojim liječnikom ako planirate imati dijete** tijekom liječenja ovim lijekom.
- **Ako zatrudnite** tijekom liječenja lijekom Saphnelo, recite to svom liječniku. On će razgovarati s Vama o tome trebate li prekinuti liječenje ovim lijekom.

Dojenje

- **Prije nego što započnete liječenje lijekom Saphnelo, recite liječniku ako dojite.** Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Liječnik će s Vama razgovarati o tome trebate li prestati primati ovaj lijek dok dojite ili prekinuti dojenje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako se Saphnelo primjenjuje

Saphnelo će Vam dati medicinska sestra ili liječnik.

- Preporučena doza je 300 mg.
- Lijek se primjenjuje ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom) tijekom 30 minuta.
- Lijek se primjenjuje svaka 4 tjedna.

Ako propustite zakazani termin za primjenu lijeka Saphnelo, što prije nazovite liječnika i dogovorite novi termin.

Prekid liječenja lijekom Saphnelo

Liječnik će odlučiti trebate li prestati primati ovaj lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije:

Ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksija) javljaju se manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Odmah potražite liječničku pomoć ili otidite u najbližu hitnu službu ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ozbiljne alergijske reakcije:

- oticanje lica, jezika ili usta
- otežano disanje
- nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost (zbog pada krvnog tlaka)

Ostale nuspojave:

Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa ili grla
- infekcija u prsnom košu (*bronhitis*)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije sinusa ili pluća
- herpes zoster - kožni osip praćen crvenilom koji može uzrokovati bol i žarenje
- alergijske reakcije (*reakcije preosjetljivosti*)
- reakcije na infuziju - mogu se javiti tijekom infuzije ili neposredno nakon nje; simptomi mogu uključivati glavobolju, mučninu, povraćanje, izrazit umor ili slabost i omaglicu

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bol u zglobovima (*artralgija*)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Saphnelo

Čuvanje ovog lijeka odgovornost je liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzavati ni tresti.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Saphnelo sadrži

- **Djelatna tvar** je anifrolumab. Jedna bočica sadrži 300 mg anifrolumaba.
- **Drugi sastojci** su histidin, histidinklorid hidrat, lizinklorid, trehaloza dihidrat, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Saphnelo izgleda i sadržaj pakiranja

Saphnelo dolazi u obliku bistrog do opalescentnog, bezbojnog do žućkastog koncentrata za otopinu.

Saphnelo je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 00704500

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 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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako bi se poboljšala sljedivost, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Saphnelo dolazi u jednodoznoj bočici. Otopinu za infuziju treba pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik korištenjem aseptične tehnike, i to na sljedeći način:

Priprema otopine

1. Vizualno pregledajte bočicu kako biste utvrdili sadrži li lijek čestice i je li promijenio boju. Saphnelo je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.
2. Razrijedite 2,0 ml Saphnelo otopine za infuziju u infuzijskoj vrećici koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) tako da dobijete 50 ml ili 100 ml lijeka.
3. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem vrećice. Nemojte je tresti.
4. Preostali koncentrat u bočici mora se baciti.
5. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni lijek mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, dokazane su kemijska i fizička stabilnost razrijeđenoga lijeka tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili tijekom 4 sata na sobnoj temperaturi. Bacite razrijeđenu otopinu ako je ne upotrijebite u navedenom roku.

Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Primjena

1. Preporučuje se otopinu za infuziju primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se otopina za infuziju čuvala u hladnjaku, pričekajte da se ugrije na sobnu temperaturu (15°C - 25°C) prije nego što je primijenite.
2. Otopinu za infuziju primijenite intravenski tijekom 30 minuta kroz intravensku liniju koja ima ugrađen (engl. *in-line*) sterilni filter veličine pora 0,2 do 15 mikrometara i male sposobnosti vezanja proteina ili dodatni (engl. *add-on*) filter.
3. Po završetku infuzije isperite komplet za infuziju s 25 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) kako biste bili sigurni da je primijenjena cjelokupna doza otopine za infuziju.
4. Nemojte istodobno primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za anifrolumab, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o artralgiji nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući 11 slučajeva s bliskom vremenskom povezanošću te dodatnih 16 slučajeva u kojima je artralgija nastupila unutar 14 dana, uzročno-posljedična povezanost s anifrolumabom smatra se barem mogućom. Nadalje, prijavljena su i dva slučaja u kojima je zabilježen pozitivan *rechallenge*, uključujući francuski slučaj koji je bio okidač, kod kojih se uzročno-posljedična povezanost smatra vjerojatnom. Sveukupno, ti slučajevi pružaju dovoljno dokaza koji podupiru uzročno-posljedičnu povezanost između primjene anifrolumaba i artralgije. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže anifrolumab.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za anifrolumab, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) anifrolumab nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.