

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Saphnelo 300 mg innrennsliþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennsliþykkni, lausn inniheldur 150 mg anifrolumab.

Eitt hettuglas með 2,0 ml af þykkni inniheldur 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab er manna ónæmisglóbúlín G1 kappa (IgG1κ) einstofna mótefni framleitt í mergæxlisfrumum í músum (NS0) með raðbrigðærfdætkni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn með sýrustig 5,9.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Saphnelo er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með meðalsvæsna til svæsna, virka sjálfsmótefnajákvæða rauða úlfa (SLE), þrátt fyrir hefðbundna meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð rauðra úlfa skal hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 4 vikna fresti.

Hjá sjúklingum með sögu um innrennslistengd viðbrögð má nota forgjafarlyf (t.d. andhistamín) fyrir innrennsli með anifrolumabi (sjá kafla 4.4).

Skammti sleppt

Ef fyrirhuguðu innrennsli er sleppt á að veita meðferð eins fljótt og mögulegt er. Lágmarkstími á milli skammta á að vera 14 dagar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammta. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum ≥65 ára (n=20); engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 75 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta. Reynsla hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi liggur ekki fyrir (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Saphnelo hjá börnum og unglingum (<18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Saphnelo má ekki gefa með hraðri inndælingu (push) eða sem stakan skammt (bolus) í bláæð.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf er Saphnelo gefið með innrennsli á 30 mínútum með innrennisslöngu með sæfðri 0,2 til 15 míkron slöngusíu eða viðbættri síu, með lítilli próteinbindingu.

Ef innrennislisviðbrögð koma fram má hægja á eða gera hlé á innrennsli.

Í lok innrennislisins á að skola innrennissettið með 25 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að tryggja að öll innrennislislausnin hafi verið gefin.

Ekki á að gefa önnur lyf um sömu innrennisslöngu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Sjúklingahópar sem útilokaðir voru frá þátttöku í klínískum rannsóknum

Anifrolumab hefur ekki verið rannsakað samhliða öðrum líffræðilegum meðferðum, þ.á m. meðferðum sem beinast að B-frumum. Því er ekki mælt með meðferð með anifrolumabi samhliða líffræðilegum meðferðum.

Anifrolumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með svæsna virka rauðaúlfa í miðtaugakerfi eða nýrnabólgu af völdum svæsinna virkra rauðraúlfa (sjá kafla 5.1).

Ofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum m.a. bráðaofnæmiskasti eftir gjöf anifrolumabs (sjá kafla 4.8).

Í 52 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu var greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (m.a. ofnæmisbjúg) hjá 0,6% sjúklinga sem fengu anifrolumab.

Hjá sjúklingum með sögu um innrennslistengd viðbrögð og/eða ofnæmi má nota forgjafarlyf (t.d. andhistamín) fyrir innrennsli með anifrolumabi (sjá kafla 4.2).

Við alvarleg innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmiskast) á tafarlaust að gera hlé á meðferð með anifrolumabi og hefja viðeigandi meðferð.

Sýkingar

Anifrolumab eykur hættu á sýkingum í öndunarvegi og ristli (*herpes zoster*) (tilvik útbreidds ristils hafa sést), sjá kafla 4.8. Sjúklingar með rauða úlfa sem einnig fá ónæmisbælandi lyf geta verið í meiri hættu á að fá ristil.

Í samanburðarrannsóknnum komu fram alvarlegar og stundum banvænar sýkingar (m.a. lungnabólga), þ.m.t. hjá sjúklingum sem fengu anifrolumab.

Vegna verkunarháttar anifrolumabs á að nota það með varúð hjá sjúklingum með langvinna sýkingu, sögu um endurteknar sýkingar eða þekkta áhættuþætti sýkinga. Ekki á að hefja meðferð með anifrolumabi hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga virka sýkingu fyrr en sýkingin hefur gengið yfir eða eftir fullnægjandi meðferð. Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að leita læknaaðstoðar við teikn eða einkenni klínískt mikilvægrar sýkingar. Ef sjúklingar fá sýkingu eða svara ekki hefðbundinni meðferð á að fylgjast náið með þeim og íhuga vandlega hvort gera eigi hlé á meðferð með anifrolumabi þangað til sýkingin hefur gengið yfir.

Rannsóknir hjá sjúklingum með meðfæddan ónæmisgalla hafa ekki verið gerðar.

Sjúklingar með sögu um virka eða dulda berkla þegar staðfesting á fullnægjandi meðferð liggur ekki fyrir, voru útilokaðir frá klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Íhuga á meðferð við berklum áður en meðferð með anifrolumabi er hafin hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða dulda berkla. Sjúklingar með virka berkla eiga ekki að fá anifrolumab.

Bólusetningar

Engar upplýsingar um ónæmissvörun við bóluefnum liggja fyrir.

Áður en meðferð er hafin á að athuga hvort öllum viðeigandi bólusetningum sé lokið í samræmi við gildandi leiðbeiningar um bólusetningar. Forðast á notkun lifandi eða veiklaðra bóluefna hjá sjúklingum samhliða meðferð með anifrolumabi.

Illkynja sjúkdómar

Áhrif meðferðar með anifrolumabi á að illkynja sjúkdómar komi fram eru ekki þekkt. Rannsóknir hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóm hafa ekki verið gerðar; þó voru sjúklingar með flöguþekju- eða grunnfrumukrabbamein í húð og leghálskrabbamein sem höfðu verið numin brott eða fullmeðhöndluð gjaldgengir í klínísku rannsóknum á rauðum úlfum.

Í 52 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu með hvaða skammti sem er var greint frá illkynja æxli (m.a. húðkrabbameini öðru en sortuæxli) hjá 1,2% sjúklinga sem fengu anifrolumab og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu (nýgengihlutfall aðlagð að útsetningu [EAIR]: 1,2 tilvik fyrir Saphnelo og 0,7 tilvik fyrir lyfleysu á hver 100 sjúklingaár). Illkynja sjúkdómar fyrir utan húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli komu fram hjá 0,7% sjúklinga sem fengu anifrolumab og 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu anifrolumab voru brjóstakrabbamein og flöguþekjukrabbamein þeir illkynja sjúkdómar sem komu fram hjá fleiri en einum sjúklingi.

Íhuga á einstaklingsbundið mat á ávinningi og áhættu hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti illkynja sjúkdóma eða endurkomu þeirra. Gæta á varúðar þegar áframhaldandi meðferð er íhuguð hjá sjúklingum sem fá illkynja sjúkdóm.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar.

Ekki er gert ráð fyrir að anifrolumab umbroti fyrir tilstilli lifrarensíma eða verði fyrir brotthvarfi um nýru.

Myndun sumra CYP450 ensíma er bæld við aukið gildi ákveðinna cytókína við langvinna bólgu. Anifrolumab bælir magn nokkurra cytókína í meðallagi mikið; áhrif á CYP450 virkni er ekki þekkt. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með öðrum lyfjum sem eru CYP hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul þar sem skammtar eru aðlagðir einstaklingsbundið (t.d. warfarin) er eftirlit með meðferðarþéttni ráðlagt.

Ónæmissvörun

Gjöf anifrolumabs og bóluefna samhliða hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun Saphnelo á meðgöngu.

Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi hvað varðar skaðleg áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Saphnelo er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðað þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir, nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort anifrolumab skiljist út í brjóstamjólki. Anifrolumab greindist í mjólki hjá kvenkyns cynomolgus öpum (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Saphnelo.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum.

Dýrarannsóknir sýna engin skaðleg áhrif anifrolumabs á óbeina mælikvarða á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Saphnelo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð með anifrolumabi var sýking í efri hluta öndunarvegjar (34%), berkjubólga (11%), innrennslistengd viðbrögð (9,4%) og ristill (6,1%), Algengasta alvarlega aukaverkunin var ristill (0,4%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir úr klínískum samanburðarrannsóknum og gögnum eftir markaðssetningu eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkun, sjá töflu 1. Innan hvers líffæraflokks er kjörheitum raðað eftir minnkandi tíðni og síðan minnkandi alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\,000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir

Líffærakerfi	Kjörheiti	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar*	Mjög algengar
	Berkjubólga*	Mjög algengar
	Ristill	Algengar
	Sýking í öndunarvegi*	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algengar
	Bráðafnæmiskast	Sjaldgæfar [§]
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Tíðni ekki þekkt
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Algengar

* Sameinuð heiti: Sýking í efri hluta öndunarvegjar (felur í sér sýkingu í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksbólgu, kokbólgu); berkjubólga (felur í sér berkjubólgu, berkjubólgu vegna veirusýkingar, barka- og berkjubólgu); sýking í öndunarvegi (felur í sér sýkingu í öndunarvegi, veirusýkingu í öndunarvegi, bakteríusýkingu í öndunarvegi).

[§] Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir og kafla 4.4.

Langtímaöryggi

Sjúklingar sem kláruðu 52 vikur í rannsóknum 1 og 2 (III. stigs frumrannsóknir (feeder trials)) gátu haldið áfram á meðferð í slembaðri, tvíblindri samanburðarframhaldsrannsókn með lyfleysu (LTE) í 3 ár til viðbótar (sjá kafla 5.1). Heildarlangtímaöryggi anifrolumabs var í samræmi við 52 vikna rannsóknirnar.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi og innrennslistengd viðbrögð

Nýgengi ofnæmisviðbragða var 2,8% í anifrolumab-hópnum og 0,6% í lyfleysuhópnum. Öll tilvik ofnæmisviðbragða sem greint var frá komu fram við fyrstu 6 innrennslin. Ofnæmisviðbrögðin voru yfirleitt væg eða meðalalvarleg og urðu ekki til þess að meðferð með anifrolumabi væri hætt. Greint var frá einu alvarlegu tilviki ofnæmisviðbragða við fyrsta innrennsli sjúklings. Sjúklingurinn hélt áfram að fá anifrolumab ásamt lyfjaforgjöf fyrir næstu innrennsli.

Í þróunaráætlun lyfsins við rauðum úlfum var greint frá bráðafnæmiskasti hjá 0,1% (1/837) sjúklinga sem kom fram eftir 150 mg af anifrolumabi. Sjúklingurinn fékk meðferð og náði sér (sjá kafla 4.4).

Nýgengi innrennslistengdra viðbragða var 9,4% í anifrolumab-hópnum og 7,1% í lyfleysuhópnum. Innrennslistengd viðbrögð voru væg eða meðalalvarleg (algengustu einkennin voru höfuðverkur, ógleði, uppköst, þreyta og sundl); engin þeirra voru alvarleg eða urðu til þess að meðferð með anifrolumabi væri hætt. Oftast var greint frá innrennslistengdum viðbrögðum í upphafi meðferðar, við fyrsta eða annað innrennsli, sjaldnar eftir síðari innrennsli.

Sýkingar í öndunarvegi

Tíðni tilkynninga fyrir anifrolumab annars vegar og lyfleysu hinsvegar var: sýkingar í efri hluta öndunarvegar (34,4% og 23,2%), berkjubólga (10,7% og 5,2%) og sýking í öndunarvegi (3,3% og 1,5%). Aðallega var um sýkingar að ræða sem voru ekki alvarlegar, vægar eða meðalalvarlegar og gengu yfir án þess að meðferð með anifrolumabi væri hætt (sjá kafla 4.4).

Ristill (herpes zoster)

Í 52 vikna klínísku rannsóknunum var nýgengi ristils 6,1% í anifrolumab-hópnum og 1,3% í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.4), meðallengd þar til aukaverkunin kom fram var 139 dagar (á bilinu 2-351 dagar). Í kjölfarið lækkaði tíðni með tíma í framhaldsrannsókninni.

Ristill var yfirleitt staðbundinn í húð, vægur eða meðalalvarlegur og gekk til baka án þess að meðferð með anifrolumabi væri hætt. Greint hefur verið frá ristli í mörgum húðgeirum (multidermatomal) og útbreiddum ristli (þ.m.t. ristli í miðtaugakerfi) (sjá kafla 4.4).

Mótefnamyndun

Í III. stigs rannsóknunum greindust mótefni gegn lyfinu vegna meðferðarinnar hjá 6 af 352 (1,7%) sjúklingum sem fengu anifrolumab samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun á 60 vikna rannsóknar-tímabili.

Í III. stigs framhaldsrannsókninni (2. til og með 4.ár meðferðar) greindust mótefni gegn lyfinu vegna meðferðarinnar hjá 5 sjúklingum til viðbótar sem fengu anifrolumab.

Vegna aðferðafræðilegra takmarkana er klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ekki þekkt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum voru allt að 1000 mg skammtar gefnir í bláæð sjúklingum með rauða úlfa án vísbindinga um skammtatakmarkandi eiturvekanir.

Engin sérstök meðferð er við ofskömmtnun anifrolumabs. Við ofskömmtnun á að veita stuðnings-meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eins og nauðsyn krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L04AG11

Verkunarháttur

Anifrolumab er manna ónæmisglóbúlín G1 kappa einstofna mótefni sem binst undireiningu 1 á interferonviðtaka af gerð I (IFNAR1) með mikilli sértækni og sækni. Þessi binding hamlar boðum interferons af gerð I og blokkar með því líffræðilega virkni inerferons af gerð I. Anifrolumab kallar einnig fram innhverfingu IFNAR1 og dregur þannig úr magni IFNAR1 sem tiltækt er fyrir uppbyggingu viðtaka á frumuyfirborði. Blokkun viðtakamiðlaðra boða interferons af gerð I hamlar genatjáningu sem bregst við interferoni sem og neðanverðum (downstream) bólgu- og ónæmisferlum. Hömlun interferons af gerð I blokkar sérhæfingu plasmafrumna og undirhópur T-frumna í útæðablóði

verður aftur eðlilegur og jafnvægi milli ósértæks og áunnins ónæmis kemst aftur á, en vanstjórn er á því hjá sjúklingum með rauða úlfa.

Lyfhrif

Hjá fullorðnum sjúklingum með rauða úlfa sýndi gjöf anifrolumabs ≥ 300 mg með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti stöðuga hlutleysingu ($\geq 80\%$) á I IFN 21 PD genatjáningu (21 gene type I interferon pharmacodynamic signature) í blóði. Þessi bæling kom fram strax 4 vikum eftir meðferð og viðhélst eða frekari bæling varð á 52 vikna meðferðartíma. Þegar notkun anifrolumabs var hætt í lok 52 vikna meðferðartímabils í klínískum rannsóknum á rauðum úlfum, náði I IFN PD genatjáning í blóðsýnum aftur upphafsgildi innan 8 til 12 vikna.

Gjöf anifrolumab 150 mg í bláæð sýndi snemma $< 20\%$ bælingu genatjáningarinnar og náði hámarki $< 60\%$ í lok meðferðartímabilsins.

Hjá sjúklingum með rauða úlfa með jákvæð mótefni gegn tvístrengja DNA (dsDNA) við upphaf, leiddi meðferð með 300 mg af anifrolumabi til tölulegrar lækkunar mótefna gegn tvístrengja DNA út viku 52.

Hjá sjúklingum með lága þéttni magna (complement) (C3 og C4), kom fram hækkun á þéttni magna hjá sjúklingum sem fengu anifrolumab út viku 52.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun anifrolumabs var metið í tveimur 52 vikna meðferðartímabilum í fjölsetra, slembuðum, tvíblindum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsókn 1 [TULIP 1] og rannsókn 2 [TULIP 2]). Sjúklingar voru greindir með rauða úlfa samkvæmt greiningarviðmiðum American College of Rheumatology (1997).

Sjúklingarnir voru allir ≥ 18 ára með meðalsvæsinn eða svæsinn sjúkdóm með SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000) gildi ≥ 6 stig, virkan sjúkdóm í líffærum metið samkvæmt BILAG (British Isles SLE Assessment Group) og PGA (Physician's Global Assessment) gildi ≥ 1 þrátt fyrir hefðbundna meðferð við rauðum úlfum sem samanstóð af einhverju af eftirfarandi eða einhverri samsetningu af eftirfarandi við upphaf: barksterum til inntöku, malaríulyfjum og/eða ónæmisbælandi lyfjum. Sjúklingar héldu áfram á þeirri meðferð sem þeir voru á við rauðum úlfum í stöðugum skömmtum meðan á klínísku rannsóknunum stóð að undanskildum þeim sem fengu barkstera til inntöku, þar var minnkun skammta smám saman hluti af meðferðaráætluninni. Sjúklingar með svæsna nýrnabólgu vegna virkra rauðra úlfa og sjúklingar með svæsna virka rauða úlfa í miðtaugakerfi voru útilokaðir. Notkun annarra líffræðilegra lyfja og cyclofosfamíðs var ekki leyfð í klínísku rannsóknunum. Sjúklingar sem fengu aðra líffræðilega meðferð þurftu að ljúka útskilnaðartímabilum (wash-out) sem samsvöruðu a.m.k. 5 helmingunartímum fyrir inngöngu í rannsóknina. Báðar rannsóknirnar voru gerðar í N-Ameríku, Evrópu, S-Ameríku og Asíu. Sjúklingar fengu anifrolumab eða lyfleysu, með innrennsli í bláæð á 4 vikna fresti.

Snið rannsóknar 1 (N=457) og rannsóknar 2 (N=362) var svipað.

Í rannsókn 1 var aðalendapunktur svörun á SLE svörunarkvarða (SRI-4), skilgreint sem að ná öllum eftirfarandi skilyrðum í viku 52 samanbórið við upphafsgildi:

- Lækkun á SLEDAI-2K frá upphafsgildi ≥ 4 stig;
- Engin áhrif á ný líffærakerfi, skilgreint sem 1 eða fleiri BILAG A eða 2 eða fleiri BILAG B skor samanbórið við upphafsgildi;
- Engin versnun frá upphafsgildi á sjúkdómsvirkni rauðra úlfa, skilgreint sem hækkun um $\geq 0,30$ stig á 3-stiga PGA sjónrænum kvarða (visual analogue scale, VAS);
- Engin notkun lyfja sem ekki eru leyfð samkvæmt meðferðaráætluninni;
- Meðferð ekki hætt á neinum tímapunkti.

Í rannsókn 2 var aðalendapunktur svörun samkvæmt BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment) í viku 52, skilgreint sem framfarir í öllum líffærum með meðalmikla eða verulega virkni við upphaf rannsóknar:

- Lækkun allra upphafsgilda BILAG A í B/C/D og upphafsgilda BILAG B í C/D og engin versnun BILAG í öðrum líffærakerfum, skilgreint sem ≥ 1 nýtt BILAG A eða ≥ 2 ný BILAG B;
- Engin versnun frá upphafsgildum SLEDAI-2K þar sem versnun er skilgreind sem hækkun frá upphafsgildi um >0 stig;
- Engin versnun frá upphafsgildi á sjúkdómsvirkni rauðra úlfa þar sem versnun er skilgreind sem hækkun um ≥ 0.30 stig á 3-stiga PGA VAS;
- Engin notkun lyfja sem ekki eru leyfð samkvæmt meðferðaráætluninni;
- Meðferð ekki hætt á neinum tímapunkti.

Aukaendapunktur verkunar í báðum rannsóknnum voru m.a. viðvarandi minnkuð notkun barkstera til inntöku og tíðni árlegra sjúkdómskasta. Í báðum rannsóknnum var lagt mat á verkun anifrolumabs 300 mg samanborið við lyfleysu.

Lýðfræðilegir þættir voru yfirleitt svipaðir í rannsóknnum 1 og 2; miðgildi aldurs var 41,3 og 42,1 ár (á bilinu 18-69), 4,4% og 1,7% voru ≥ 65 ára, 92% og 93% voru konur, 71% og 60% voru hvítir, 14% og 12% voru svartir/Bandaríkjamenn af afrískum uppruna og 5% og 17% asískir. Í báðum rannsóknunum var 72% sjúklinga með sjúkdómsvirkni á háu stigi (SLEDAI-2K stig ≥ 10). Í rannsókn 1 voru 47% með svæsinn sjúkdóm (BILAG A) og 49% í rannsókn 2 í a.m.k. í einu líffærakerfi og 46% og 47% sjúklinga var með meðalsvæsinn sjúkdóm (BILAG B) í a.m.k. 2 líffærakerfum. Algengustu líffærakerfin sem rauðir úlfar höfðu náð til (BILAG A eða B við upphaf) voru slímhúð og húð (rannsókn 1: 87%, rannsókn 2: 85%) og stoðkerfi og bandvefur (rannsókn 1: 89%, rannsókn 2: 88%).

Í rannsóknnum 1 og 2 voru 90% sjúklinga (í báðum rannsóknnum) sermisjálkvæðir með tilliti til kjarnamótefna (ANA) og 45% í rannsókn 1 og 44% í rannsókn 2 voru jákvæðir fyrir mótefnum gegn tvístrengja DNA (anti-dsDNA); 34% og 40% sjúklinga var með lágt C3 og 21% og 26% með lágt C4.

Hefðbundin meðferð sem gefin var samhliða við upphaf var barksterar til inntöku (rannsókn 1: 83%, rannsókn 2: 81%), malaríulyf (rannsókn 1: 73%, rannsókn 2: 70%) og ónæmisbælandi lyf (rannsókn 1: 47%, rannsókn 2: 48%; en þau voru azathioprin, metotrexat, mycophenolat og mizoribin). Hjá sjúklingum sem notuðu barkstera til inntöku (prednison eða jafngildi þess) við upphaf, var meðalskammtur á dag 12,3 mg í rannsókn 1 og 10,7 mg í rannsókn 2. Í viku 8-40 þurftu sjúklingar sem fengu barkstera til inntöku við upphaf ≥ 10 mg/dag að minnka skammtinn smám saman í $\leq 7,5$ mg/dag, nema ef sjúkdómsvirkni jókst.

Um BICLA og SRI(4) svörun gildi að sjúklingar sem drógu sig úr rannsókninni fyrir viku 52 voru flokkaðir sem að hafa ekki svarað meðferð. Í rannsókn 1 voru 35 (19%) sjúklingar sem fengu anifrolumab og 38 (21%) sem fengu lyfleysu sem hættu meðferð fyrir viku 52, sömu tölur fyrir rannsókn 2 eru 27 (15%) og 52 (29%). Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2 Verkunarniðurstöður hjá fullorðnum með rauða úlfa í rannsókn 1 og rannsókn 2

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Anifrolumab 300 mg	Lyfleysa	Anifrolumab 300 mg	Lyfleysa
Svörun samkvæmt BICLA í viku 52*				
Hlutfall svarenda, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Mismunur % (95% CI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
Þættir BICLA svörunar:				
Framfarir samkvæmt BILAG n (%) [†]	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Engin versnun með tilliti til SLEDAI-2K, n (%) [†]	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)

	Rannsókn 1		Rannsókn 2	
	Anifrolumab 300 mg	Lyfleysa	Anifrolumab 300 mg	Lyfleysa
Engin versnun með tilliti til PGA, n (%) [†]	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Meðferð ekki hætt á neinum tímapunkti, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Engin notkun lyfja sem ekki eru leyfð samkvæmt meðferðaráætluninni, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4 svörun í viku 52*				
Hlutfall svarenda, % (n/N) [†]	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Mismunur %(95% CI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Minnkun barkstera til inntöku viðhaldið [‡]				
Hlutfall svarenda, % (n/N) [†]	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Mismunur % (95% CI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2% (6,8; 35,7)	
Tíðni sjúkdómskasta				
Mat á árlegri tíðni sjúkdómskasta, (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)
Mat á tíðnihlutfalli (95% CI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE svörunarkvarði.

Allir sjúklingar fengu hefðbundna meðferð.

* BICLA og SRI(4) eru byggð á samsettu áhrifastærðunum (composite estimand) þar sem stöðvun meðferðar eða notkun lyfja sem ekki voru leyfð teljast sem hluti af svörunarskilyrðum.

† Litið er á að sjúklingar sem hættu í meðferð eða notuðu lyf sem ekki eru leyfð samkvæmt meðferðaráætluninni, hafi ekki svarað meðferð.

‡ Undirhópur sjúklinga sem notaði ≥ 10 mg/dag af barksterum til inntöku við upphaf. Þeir sem svara meðferð eru skilgreindir sem sjúklingar þar sem notkun barkstera til inntöku hefur verið minnkuð í $\leq 7,5$ mg/dag í viku 40 og viðhaldið út viku 52.

Framhaldsrannsókn

Sjúklingar sem kláruðu 52 vikur í rannsóknnum 1 og 2 (III. stigs frumrannsóknir) gátu haldið áfram á meðferð í slembaðri, tvíblindri 3 ára samanburðarframhaldsrannsókn með lyfleysu (LTE). Sjúklingar sem höfðu fengið anifrolumab, annaðhvort 150 mg eða 300 mg, í rannsóknnum 1 og 2 fengu 300 mg af anifrolumabi í framhaldsrannsókninni. Sjúklingum sem höfðu fengið lyfleysu í rannsóknnum 1 og 2 var slembiraðað 1:1 að nýju og fengu annaðhvort 300 mg af anifrolumabi eða lyfleysu, hlutfall anifrolumab 300 mg: lyfleysa var því um það bil 4:1 í framhaldsrannsókninni.

Langtímaverkun var metin hjá sjúklingum sem fengu 300 mg af anifrolumabi eða lyfleysu í frumrannsókn og héldu áfram að fá sömu meðferð í framhaldsrannsókninni (anifrolumab N=257; lyfleysa N=112). Af þessum kláruðu 69% sjúklinga sem fengu anifrolumab (177/257) og 46% sjúklinga sem fengu lyfleysu (52/112) alls 4 ára meðferð. Í viku 208 var meðal SLEDAI-2K skor (SE) 3,4 (0,25) hjá sjúklingum sem fengu anifrolumab (n=140) og 4,0 (0,46) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (n=44).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á anifrolumabi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á rauðum úlfum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf anifrolumabs voru rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum með rauða úlfa eftir gjöf skammta á bilinu 100 til 1000 mg á 4 vikna fresti og heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt.

Lyfjahvörf anifrolumabs eru ólínuleg á skammtabilinu 100 mg til 1000 mg. Lyfjahvarfaútsetning minnkaði hraðar við skammta minni en 300 mg á 4 vikna fresti (ráðlagður skammtur).

Frásog

Anifrolumab er gefið með innrennsli í bláæð.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætlað miðlægt dreifingarrúmmál anifrolumabs 2,93 lítrar (þar sem fráviksstuðull einstaklingsbundins breytileika er 26,9%) og útlægt dreifingarrúmmál 3,3 lítrar hjá sjúklingi sem er 69,1 kg.

Umbrot

Anifrolumab er prótein, þess vegna hafa sérstakar rannsóknir á umbrotum ekki verið gerðar.

Brotthvarf anifrolumabs er samkvæmt IFNAR (interferon viðtaki) miðlaðri útskilnaðarleið og átrumnakerfi þar sem gert er ráð fyrir að anifrolumab brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur fyrir tilstilli próteinsundrandi ensíma sem eru dreifð víða í líkamanum.

Brotthvarf

Vegna mettunar IFNAR1 miðlaðrar úthreinsunar við stóra skammta er aukning útsetningar meiri en í réttu hlutfalli við skammta.

Samkvæmt lyfjahvarfalíkani var dæmigerð altæk úthreinsun 0,193 l/dag með fráviksstuðul einstaklingsbundins breytileika 33,0%. Miðgildi úthreinsunar lækkar hægt með tíma og er lækkunin 8,4% eftir meðferð í eitt ár. Athuganir til lengri tíma sýndu að úthreinsun anifrolumabs var stöðug á 2. til og með 4. ári meðferðar.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var sermisþéttni undir greiningarmörkum hjá meirihluta (95%) sjúklinga u.þ.b. 16 vikum eftir síðasta skammt af anifrolumabi, þegar anifrolumab hefur verið gefið í eitt ár.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur var á altækri úthreinsun með tilliti til aldurs, kynþáttar, uppruna, svæða, kyns, interferon stöðu eða líkamsþyngdar sem kallar á skammtaaðlögun.

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (á bilinu 18 til 69 ára) engin áhrif á úthreinsun anifrolumabs; í gagnasafninu sem var notað við greiningu á lyfjahvörfum voru 20 (3%) sjúklingar ≥ 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á anifrolumab. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var úthreinsun anifrolumabs sambærileg hjá sjúklingum með rauða úlfa með væga (60-89 ml/mín./1,73 m²) og meðalmikla lækkun á gildi eGFR (30-59 ml/mín./1,73 m²) og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (≥ 90 ml/mín./1,73 m²). Sjúklingar með rauða úlfa með verulega eGFR lækkun eða nýrnasjúkdóm á lokastigi

(<30 ml/mín./1,73 m²) voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum; úthreinsun anifrolumabs er ekki um nýru.

Sjúklingar með prótein-/kreatínínhlutfall í þvagi >2 mg/mg voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aukið prótein-/kreatínínhlutfall í þvagi ekki marktæk áhrif á úthreinsun anifrolumabs.

Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi á anifrolumab.

Sem IgG1 einstofna mótefni er brotthvarf anifrolumabs aðallega með umbrotum og ekki er gert ráð fyrir að það umbroti fyrir tilstilli lifrarensíma þannig að ólíklegt er að breytingar á lifrarstarfsemi hafi áhrif á brotthvarf anifrolumabs. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu lífmerki lifrarstarfsemi við upphaf (ALAT og ASAT $\leq 2,0 \times$ efri eðlileg mörk og heildarbilirúbín) engin klínísk áhrif sem skipta máli á úthreinsun anifrolumabs.

Milliverkanir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði notkun stera til inntöku, malaríulyfja, ónæmisbælandi lyfja (azathioprin, metotrexat, mycophenolat og mizoribins), bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), ACE hemla, HMG-CoA redúktasahemla á sama tíma engin marktæk áhrif á lyfjahvörf anifrolumabs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus öpum.

Stökkbreytandi- og krabbameinsvaldandi áhrif

Anifrolumab er einstofna mótefni, þannig að rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Í nagdýralíkönum með IFNAR1 blokkun komu aukin krabbameinsvaldandi áhrif fram. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Eiturverkanir á æxlun

Eiturverkanir á þroska

Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu sem gerðar voru á cynomolgus öpum var aukin tíðni fósturvísis-/fósturdauða; tíðni þessara niðurstaðna var innan eldri samanburðagilda og var ekki tölfræðilega marktæk. Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt. Engin áhrif á móðurdýr eða þroska eftir fæðingu komu fram við útsetningu sem var allt að 28-föld útsetning við hámarksskammt hjá mönnum samkvæmt AUC. Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum er ekki hægt að útiloka hugsanleg áhrif anifrolumabs á getnað og hreiðrun.

Frjósemi

Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin beint í dýrarrannsóknum. Í 9 mánaða rannsókn á endurteknum skömmtum urðu engin neikvæð áhrif sem tengjast anifrolumabi á óbeina mælikvarða á frjósemi hjá karl- og kvendýrum samkvæmt greiningu á sæði, sæðismyndun, tíðahring, líffærþyngd og vefjafræðilegum niðurstöðum frá æxlunarfærum hjá cynomolgus öpum við u.þ.b. 58-falda útsetningu við hámarksskammt hjá mönnum samkvæmt AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Lýsínhýdróklóríð
Trehalósadíhýdrat
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Þynnt innrennslislausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C - 8°C og í 4 klst. við 25°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutími á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa eða hrista.

Þynnt innrennslislausn

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,0 ml af þykkni í gegnsæju glerhettuglasi tegund I með teygjanlegum tappa og gráu álinnsigli sem flett er af.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Saphnelo er í stakskammta hettuglasi. Undirbúningur og gjöf innrennslislausnarinnar á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns að viðhafðri smitgát samkvæmt eftirfarandi:

Lausnin útbúin

1. Skoðið hettuglasið með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Saphnelo er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, litur óeðlilegur eða ef lausnin inniheldur sjáanlegar agnir. Ekki hrista hettuglasið.
2. Þynnið 2,0 ml af Saphnelo innrennslislausn í innrennslispoka í 50 ml eða 100 ml með natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.
3. Blandið lausninni með því að hvolfa pokanum gætilega. Ekki hrista.
4. Þykkni sem eftir er í hettuglasinu á að farga.
5. Ráðlagt er að gefa innrennslislausnina strax eftir blöndun. Ef innrennslislausnin hefur verið geymd í kæli (sjá kafla 6.3) á að láta hana ná stofuhita (15°C - 25°C) fyrir gjöf.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1623/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. febrúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Saphnelo 300 mg innrennslisþykkni, lausn
anifrolumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 2 ml af þykkni inniheldur 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, lýsínhýdróklóríð, trehalósadíhýdrat, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa. Má ekki hrista.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1623/001 1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Saphnelo 300 mg sæft þykkni
anifrolumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNÐ

AstraZeneca

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Saphnelo 300 mg innrennslisþykkni, lausn anifrolumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Saphnelo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Saphnelo
3. Hvernig nota á Saphnelo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Saphnelo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Saphnelo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Saphnelo

Saphnelo inniheldur virka efnið anifrolumab sem er einstofna mótefni (sérhæft prótein sem festist við ákveðið markefni í líkamanum).

Notkun Saphnelo

Saphnelo er notað til meðferðar á **meðalsvæsum eða svæsum rauðum úlfum** hjá fullorðnum þegar nægjanleg stjórn næst ekki með hefðbundinni meðferð (barksterar til inntöku, ónæmisbælandi lyf og/eða malaríulyf).

Þú færð Saphnelo ásamt hefðbundinni meðferð við rauðum úlfum.

Rauðir úlfar er sjúkdómur þar sem kerfið sem ræðst á sýkingar (ónæmiskerfið) ræðst á eigin frumur og vefi og veldur bólgu og líffæraskemmdum. Þetta getur haft áhrif á næstum öll líffæri m.a. húð, liði, nýru, heila og önnur líffæri. Þetta getur valdið verkjum, útbrotum, bólgu í liðum, hita og haft mikla þreytu í för með sér eða máttleysi.

Verkun Saphnelo

Einstaklingar með rauða úlfa eru með mikið magn próteina sem kallast interferon af gerð I sem örva virkni ónæmiskerfisins. Anifrolumab festist við markefni (viðtaka) sem þessi prótein verka á og kemur þannig í veg fyrir virkni þeirra. Með því að blokka þau á þennan máta er hægt að draga úr bólgu í líkamanum sem veldur einkennum rauðra úlfa.

Ávinningur af notkun Saphnelo

Notkun Saphnelo getur hjálpað til við að draga úr sjúkdómsvirkni rauðra úlfa og dregið úr fjölda sjúkdómskasta. Ef þú notar barkstera til inntöku getur notkun Saphnelo orðið til þess að lækningin minnki daglegan skammt af barksterum til inntöku sem þarf til að halda rauðum úlfum í skefjum.

2. Áður en byrjað er að nota Saphnelo

Ekki má nota Saphnelo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir anifrolumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Saphnelo er notað:

- ef þú heldur að þú hafir einhvern tímann fengið **ofnæmisviðbrögð** vegna þessa lyfs (sjá hér á eftir „Vertu vakandi fyrir vísbendingum um alvarleg ofnæmisviðbrögð og sýkingar“).
- ef þú færð sýkingu eða ert með einkennum **sýkingar** (sjá hér á eftir „Vertu vakandi fyrir vísbendingum um alvarleg ofnæmisviðbrögð og sýkingar“).
- ef þú ert með langvinna sýkingu eða sýkingu sem kemur aftur og aftur.
- ef rauðir úlfar hafa áhrif á nýru eða taugakerfi.
- ef þú ert með eða hefur fengið krabbamein.
- ef þú hefur fengið bólusetningu nýlega eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Þú átt ekki að fá ákveðin bóluefni (lifandi eða lifandi veikluð bóluefni) meðan á meðferð með lyfinu stendur.
- ef þú færð annað líffræðilegt lyf (t.d. belimumab við rauðum úlfum).

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú færð Saphnelo.

Vertu vakandi fyrir vísbendingum um alvarleg ofnæmisviðbrögð og sýkingar

Saphnelo getur valdið **alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmisköstum)** sjá kafla 4. **Leitaðu læknishjálpar tafarlaust** ef þú heldur að þú sért að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkennin geta m.a. verið:

- þroti á andliti, tungu eða munni
- öndunarerfiðleikar
- yfirliðstilfinning, sundl eða svimi (vegna blóðþrýstingsfalls).

Þú getur verið í aukinni hættu á að fá **sýkingu** þegar þú ert á meðferð með Saphnelo. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita eins fljótt og hægt er** ef þú tekur eftir einkennum sem geta bent til sýkingar m.a.:

- hiti eða flensulík einkenni
- vöðvaverkir
- hósti eða mæði (getur bent til sýkingar í öndunarvegi, sjá kafla 4)
- sviði þegar pissað er eða oftar pissað en venjulega
- niðurgangur eða magaverkur
- rauð húðútbrot sem geta valdið verk og sviða (getur verið merki um ristil, sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Saphnelo

- Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.
- Látið lækinn vita ef bólusetning er nýafstaðin eða er fyrirhuguð. Ekki á að gefa ákveðna tegund bóluefna meðan á notkun lyfsins stendur. Ræðið við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst áður en meðferð með Saphnelo hefst eða meðan á meðferðinni stendur.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki er vitað hvort Saphnelo geti skaðað fóstur.

- **Áður en þú byrjar meðferð með Saphnelo skaltu láta lækinn vita að þú ert þunguð** eða grunar að þú gætir verið þunguð. Læknirinn ákveður hvort þú getir fengið lyfið.
- **Talaðu við lækinn ef þungun er fyrirhuguð** meðan á meðferð með lyfinu stendur.
- **Ef þú verður þunguð** meðan á meðferð með Saphnelo stendur skaltu láta lækinn vita. Læknirinn ræðir við þig um hvort hætta eigi meðferð með lyfinu.

Brjóstagið

- **Áður en þú byrjar meðferð með Saphnelo skaltu láta lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.** Ekki er vitað hvort lyfið berist í brjóstamjólk. Læknirinn ræðir við þig um hvort hætta eigi meðferð með lyfinu meðan á brjóstagið stendur eða hvort hætta eigi brjóstagið.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Saphnelo

Hjúkrunarfræðingur eða læknir gefa þér Saphnelo.

- Ráðlagður skammtur er 300 mg.
- Það er gefið með dreypi í bláæð (innrennsli í bláæð) á 30 mínútum.
- Það er gefið á 4 vikna fresti.

Ef þú missir af tíma til þess að fá Saphnelo skaltu ræða við lækinn eins fljótt og mögulegt er til þess að fá nýjan tíma.

Meðferð með Saphnelo hætt

Læknirinn ákveður hvort þú þurfir að hætta meðferð með lyfinu.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð:

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmiskast) eru sjaldgæf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). **Leitið tafarlaust læknishjálpar eða farið á næstu bráðamóttöku**, ef eitthvað af eftirfarandi sem bendir til alvarlegra ofnæmisviðbragða kemur fram:

- þroti í andliti, tungu eða munni
- öndunarerfiðleikar
- yfirliðstilfinning, sundl eða svimi (vegna blóðþrýstingsfalls).

Aðrar aukaverkanir:

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í nefi eða hálsi
- sýking í lungum (berkjubólga)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í ennis- og/eða kinnholum eða lungum
- ristill (*herpes zoster*), rauð húðútbrot sem geta valdið verk og sviða
- ofnæmisviðbrögð

- innrennslisviðbrögð geta komið fram við sjálft innrennslið eða skömmu síðar, einkennin geta m.a. verið höfuðverkur, ógleði, uppköst, mjög mikil þreytutilfinning eða máttleysi og sundl.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- liðverkir

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Saphnelo

Læknirinn, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur eru ábyrg fyrir geymslu lyfsins. Geymslu lyfsins er háttað samkvæmt eftirfarandi:

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa eða hrista.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Saphnelo inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er anifrolumab. Hvert hettuglas inniheldur 300 mg anifrolumab.
- **Önnur innihaldsefni** eru histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, lýsínhýdróklóríð, trehalósadíhýdrat, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Saphnelo og pakkningastærðir

Saphnelo er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit þykknislausn.

Saphnelo er í pakkningu með 1 hettuglasi.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Saphnelo er í stakskammta hettuglasi. Undirbúningur og gjöf innrennslislausnarinnar á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns að viðhafðri smitgát samkvæmt eftirfarandi:

Lausnin útbúin

1. Skoðið hettuglasið með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Saphnelo er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn. Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, litur óeðlilegur eða ef lausnin inniheldur sjáanlegar agnir. Ekki hrista hettuglasið.
2. Þynnið 2,0 ml af Saphnelo innrennslislausn í innrennslispoka í 50 ml eða 100 ml með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf.
3. Blandið lausninni með því að hvolfa pokanum gætilega. Ekki hrista.
4. Þykkni sem eftir er í hettuglasinu á að farga.
5. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 2°C - 8°C og í 4 klst. við stofuhita. Þynntri lausn sem hefur ekki verið notuð innan þessa tíma á að farga.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Lyfjagjöf

1. Ráðlagt er að gefa innrennslislausnina strax eftir blöndun. Ef innrennslislausnin hefur verið geymd í kæli á að láta hana ná stofuhita (15°C til 25°C) fyrir gjöf.
2. Gefið innrennslislausnina í bláæð á 30 mínútum með innrennslisslöngu með sæfðri 0,2 til 15 míkron slöngusíu eða viðbættri síu, með lítilli próteinbindingu.
3. Í lok innrennslisins er innrennslissettið skolað með 25 ml natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf til að tryggja að öll innrennslislausnin hafi verið gefin.
4. Ekki á að gefa önnur lyf um sömu innrennslisslöngu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir anifrolumab eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirbyggjandi gögnum um liðverki eftir markaðssetningu, þ.m.t. 11 tilfellum þar sem um var að ræða nán tímatengsl og a.m.k. mögulegt orsakasamband við anifrolumab, auk 16 tilfella þar sem einkenni komu fram innan 14 daga. Að auki var tilkynnt um tvö tilfelli þar sem einkenni komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju, þ.m.t. franska tilfellið þar sem einkennin komu fram og orsakasamband var talið líklegt. Á heildina litið liggja fyrir næg gögn í þessum tilfellum til að styðja orsakasamband milli anifrolumabs og liðverkja. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skyldi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda anifrolumab í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir anifrolumab telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda anifrolumab sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.