

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Saphnelo 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 150 mg anifrolumaba (*anifrolumabum*).

Viens flakons ar 2,0 ml koncentrāta satur 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

Anifrolumabs ir cilvēka G1 imūnglobulīna kapa (IgG1κ) monoklonāla antivielas, kas iegūta peļu mielomas šūnās (NS0), izmantojot rekombinantas DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,9.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Saphnelo ir indicēts kā papildterapijas līdzeklis, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuriem, neraugoties uz standarta terapiju, ir vidēji smaga vai smaga, aktīva autoantivielu pozitīva sistēmiska sarkanā vilkēde (*systemic lupus erythematosus*, SLE).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze SLE ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg, ko ievada 30 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 4 nedēļām.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir ar infūziju saistītas reakcijas, pirms anifrolumaba infūzijas var lietot premedikāciju, piemēram, prethistamīna līdzekli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja plānotā infūzija ir izlaista, zāles jāievada, cik drīz vien iespējams. Starp devām jābūt vismaz 14 dienu starplaikam.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 g.v.)

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Informācija par ≥ 65 gadus vecām pētāmām personām (n=20) ir ierobežota; dati par vairāk nekā 75 gadus veciem pacientiem nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredzes par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Saphnelo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Saphnelo nedrīkst ievadīt intravenozas strūklas vai bolus injekcijas veidā.

Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām Saphnelo ievada infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot intravenozu infūziju sistēmu ar sterilu, proteīnus maz saistošu 0,2 līdz 15 mikronu iekšēju vai pievienoto filtru.

Ja pacientam rodas ar infūzijas izraisīta reakcija, infūziju var palēnināt vai pārtraukt.

Pēc infūzijas pabeigšanas infūzijas komplekts jāizskalo ar 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss šķīdums infūzijām.

Neievadīt vienlaicīgi nevienas citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

Norādījumus par zāļu šķīdināšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

No klīniskajiem pētījumiem izslēgtās pacientu grupas

Anifrolumabs nav pētīts kombinācijā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, tai skaitā pret B šūnām vērstiem ārstniecības līdzekļiem. Tādēļ anifrolumabu nav ieteicams lietot kombinācijā ar bioloģiskiem līdzekļiem.

Anifrolumabs nav pētīts pacientiem ar smagu aktīvu centrālās nervu sistēmas vilkēdi vai smagu aktīvu vilkēdes izraisītu nefrītu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Pēc anifrolumaba lietošanas ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā par anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Placebo kontrolētos, 52 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (tai skaitā angioedēmu) tika ziņots 0,6 % pacientu, kuri saņēma anifrolumabu.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir ar infūziju saistītas reakcijas un/vai paaugstināta jutība, pirms anifrolumaba infūzijas var lietot premedikāciju, piemēram, prethistamīna līdzekli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja rodas nopietna ar infūziju saistīta vai paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, anafilakse), anifrolumaba lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija.

Infekcijas

Anifrolumabs palielina elpceļu infekciju un jostas rozes risku (ir novēroti diseminētas jostas rozes gadījumi), skatīt 4.8. apakšpunktu. SLE slimniekiem, kuri lieto arī imūnsupresantus, var būt paaugstināts jostas rozes risks.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos radās nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (tai skaitā pneimonija), tai skaitā pacientiem, kuri saņēma anifrolumabu.

Ņemot vērā darbības mehānismu, anifrolumabs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir hroniska infekcija, anamnēzē recidivējošas infekcijas vai zināmi infekcijas riska faktori. Ārstēšanu ar anifrolumabu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem ir kāda klīniski nozīmīga aktīva infekcija, kamēr infekcija nav izzudusi vai netiek atbilstoši ārstēta. Pacientiem jānorāda, ka tad, ja rodas klīniski nozīmīgas infekcijas pazīmes vai simptomi, jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja pacientam attīstās infekcija vai nav atbildes reakcijas pret standarta terapiju, viņš stingri jākontrolē un rūpīgi jāapsver anifrolumaba terapijas pārtraukšana līdz infekcijas izzušanai.

Pētījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir primārs imūndeficīts, nav veikti.

Ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem anamnēzē ir aktīva vai latentā tuberkuloze (TB) un kuriem nav iespējams noteikt piemērotu ārstēšanas kursu. Pacientiem, kuriem ir neārstēta latentā TB, pirms anifrolumaba lietošanas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Anifrolumabu nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu TB.

Imunizācija

Dati par imūno atbildes reakciju pret vakcīnām nav pieejami.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt veiktai visai imunizācijai, kāda nepieciešama atbilstoši spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Ar anifrolumabu ārstētiem pacientiem jāizvairās no vienlaicīgas dzīvu vai novājinātu vakcīnu ievadīšanas.

Ļaundabīga slimība

Anifrolumaba terapijas ietekme uz ļaundabīgo audzēju rašanās iespējamību nav zināma. Pētījumi pacientiem, kuriem anamnēzē ir ļaundabīgs audzējs, nav veikti; taču pacienti ar ādas plakanšūnu vai bazālo šūnu vēzi un dzemdes kakla vēzi, kas ir pilnībā izoperēti vai atbilstoši ārstēti, bija piemēroti iekļaušanai SLE klīniskajos pētījumos.

Placebo kontrolētos, 52 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos, lietojot jebkādu devu, par ļaundabīgu audzēju (tai skaitā nemelanomas ādas vēzi) tika ziņots 1,2 % pacientu, kuri saņēma anifrolumabu, salīdzinot ar 0,6 % pacientu, kuri saņēma placebo (EAIR (*Exposure-Adjusted Incidence Rate*)).

attiecīgi 1,2 un 0,7 notikumu uz 100 pacientgadiem(PG)). Ļaundabīgie audzēji, izņemot nemelanomas ādas vēzi, tika novēroti 0,7 % un 0,6 % pacientu, kuri saņēma attiecīgi anifrolumabu vai placebo. Pacientiem, kuri saņēma anifrolumabu, krūts vēzis un plakanšūnu karcinoma bija ļaundabīgie audzēji, kas novēroti vairāk nekā vienam pacientam.

Pacientiem, kuriem ir zināmi ļaundabīga audzēja rašanās vai recidivēšanas riska faktori, ieguvums un risks jāizvērtē individuāli. Apsverot terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem rodas ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav paredzams, ka anifrolumabu metabolizēs aknu enzīmi vai ka notiks tā eliminācija caur nierēm.

Hroniska iekaisuma gadījumā paaugstinātais noteiktu citokīnu līmenis nomāc dažu CYP450 enzīmu veidošanos. Anifrolumabs mēreni pazemina dažu citokīnu līmeni; ietekme uz CYP450 aktivitāti nav zināma. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar citām zālēm, kas ir CYP substrāti ar šauru terapeitisko indeksu un kuru deva tiek individuāli pielāgota (piemēram, ar varfarīnu), ieteicama terapeitiska kontrole.

Imūnā atbildes reakcija

Anifrolumaba lietošana vienlaikus ar vakcīnām nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Saphnelo lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu).

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti nav viennozīmīgi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Saphnelo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto kontracepciju, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno potenciālo risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai anifrolumabs izdalās cilvēka krūts pienā. Anifrolumabs ir konstatēts makaka sugas mērķaķu mātiņu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Saphnelo jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par cilvēku fertilitāti nav.

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par anifrolumaba nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitātes netiešajiem rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Saphnelo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Anifrolumaba terapijas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcija (34 %), bronhīts (11 %), ar infūziju saistīta reakcija (9,4 %) un jostas roze (6,1 %). Visbiežākā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija jostas roze (0,4 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots kontrolētos klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas datos, ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), skatīt 1. tabulu. Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA OSK	MedDRA ieteicamais termins	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija*	Ļoti bieži
	Bronhīts*	Ļoti bieži
	Jostas roze	Bieži
	Elpceļu infekcija*	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	Anafilaktiska reakcija	Retāk [§]
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Nav zināms
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži

* Grupētie termini: augšējo elpceļu infekcija (tai skaitā augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts, faringīts); bronhīts (tai skaitā bronhīts, vīrusu izraisīts bronhīts, traheobronhīts); elpceļu infekcija (tai skaitā elpceļu infekcija, vīrusu izraisīta elpceļu infekcija, baktēriju izraisīta elpceļu infekcija).

[§] Skatīt turpmāk "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" un 4.4. apakšpunktu.

Ilgtermiņa drošums

Pacienti, kuri pabeidza 1. un 2. pētījumu (III fāzes pētījumi ar barošanu) līdz 52. nedēļai, bija tiesīgi turpināt ārstēšanu randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā ilgtermiņa pagarinājumā (*long term extension* -LTE) vēl 3 gadus (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kopējais anifrolumaba ilgtermiņa drošuma profils bija atbilstošs 52 nedēļu ilgajiem pētījumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība un ar infūziju saistītas reakcijas

Paaugstinātas jutības reakciju sastopamība bija 2,8 % anifrolumaba grupā un 0,6 % placebo grupā. Par visām paaugstinātas jutības reakcijām ziņots pirmo 6 infūziju laikā. Paaugstinātas jutības reakcijas bija galvenokārt vieglas līdz vidēji smagas un to dēļ anifrolumaba terapija nebija jāpārtrauc. Par vienu nopietnu paaugstinātas jutības gadījumu tika ziņots pacienta pirmās infūzijas laikā; pacients turpināja saņemt anifrolumabu, pirms turpmākām infūzijām veicot premedikāciju.

SLE izstrādes programmā par anafilaktisku reakciju tika ziņots 0,1 % (1/83) pacientu; tā radās pēc 150 mg anifrolumaba ievadīšanas, pacients tika ārstēts un atveseļojās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītu reakciju sastopamība bija 9,4 % anifrolumaba grupā un 7,1 % placebo grupā. Ar infūziju saistītās reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas (visbiežāk sastopamie simptomi bija galvassāpes, slikta dūša, vemšana, nogurums un reibonis); neviena no reakcijām nebija nopietna un nevienas reakcijas dēļ nebija jāpārtrauc anifrolumaba lietošana. Par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, visbiežāk tika ziņots terapijas sākumā, pirmās un otrās infūzijas laikā, turpmāko infūziju gadījumā ziņojumi tika saņemti retāk.

Elpceļu infekcijas

Ziņošanas rādītāji anifrolumaba un placebo lietošanas gadījumā bija šādi: augšējo elpceļu infekcija (34,4 %, salīdzinot ar 23,2 %), bronhīts (10,7 %, salīdzinot ar 5,2 %) un elpceļu infekcija (3,3 %, salīdzinot ar 1,5 %). Infekcijas galvenokārt bija nebūtiskas, vieglas vai vidēji smagas un izzuda, nepārtraucot anifrolumaba terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jostas roze

52 nedēļu ilgos pētījumos, jostas rozes sastopamība bija 6,1 % anifrolumaba grupā un 1,3 % placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vidējais laiks līdz tās rašanās brīdim bija 139 dienas (diapazons 2-351 diena). Pēc tam saslimstības rādītāji LTE laikā gaitā samazinājās.

Jostas rozei bija raksturīgas galvenokārt lokālas, vieglas vai vidēji smagas izpausmes uz ādas, un tās izzuda, nepārtraucot anifrolumaba terapiju. Ir ziņots par gadījumiem ar vairāku ādas struktūru iesaisti un par diseminētas slimības gadījumiem (kad ir skarta arī centrālā nervu sistēma) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Trešās fāzes pētījumos ar terapiju saistītas antivielas pret zālēm tika konstatētas 6 no 352 (1,7 %) pacientiem, kuri 60 nedēļu ilgajā pētījuma periodā tika ārstēti ar anifrolumabu ieteicamajā devā.

Trešās fāzes LTE laikā (no 2. līdz 4. gadam pēc ārstēšanas) papildu 5 pacientiem, kuri tika ārstēti ar anifrolumabu, tika konstatētas ārstēšanas laikā radušās antivielas pret zālēm.

Metodoloģisko ierobežojumu dēļ šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar SLE intravenozi ir ievadītas līdz 1000 mg lielas devas, un devu ierobežojošas toksicitātes pazīmes nav konstatētas.

Specifiskas ārstēšanas anifrolumaba pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic uzturoša ārstēšana un atbilstoša uzraudzība, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Monoklonālās antivielas, ATK kods: L04AG11

Darbības mehānisms

Anifrolumabs ir cilvēka G1 imūnglobulīna kapa monoklonāla antiViela, kas ar augstu specifiskumu un afinitāti saistās pie 1. tipa interferona receptora 1. apakšvienības (IFNAR1). Šīs saistīšanās rezultātā tiek nomākta 1. tipa IFN signālu pārvade un bloķēta 1. tipa IFN bioloģiskā aktivitāte. Anifrolumabs izraisa arī IFNAR1 internalizāciju, tādējādi pazeminot uz šūnas virsmas esošā kompleksa veidošanai ar receptoriem pieejamā IFNAR1 līmeni. Ar receptoru starpniecību notiekošās 1. tipa IFN signālu pārvades blokāde nomāc uz IFN reaģējošu gēna ekspresiju, kā arī tālākos iekaisuma un imunoloģiskos procesus. Pirmā tipa IFN inhibīcija bloķē plazmas šūnu diferenciāciju un normalizē perifēro T šūnu subpopulācijas, atjaunojot līdzsvaru starp adaptīvo un iedzimto imunitāti, kuras līdzsvars SLE gadījumā ir izjaukts.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pieaugušiem SLE slimniekiem anifrolumaba ≥ 300 mg devas ievadīšana intravenozas infūzijas veidā ik pēc 4 nedēļām uzrādīja 21. gēna 1. tipa interferona farmakodinamiskās (FD) darbības pazīmju konsekventu neitralizāciju (≥ 80 %) asinīs. Šis nomākums tika konstatēts jau 4 nedēļas pēc terapijas un saglabājās vai pastiprinājās 52 nedēļas ilgajā terapijas periodā. SLE klīniskajos pētījumos pēc anifrolumaba lietošanas pārtraukšanas 52 nedēļu terapijas perioda beigās 1. tipa IFN FD darbības pazīmes asins paraugos sākotnējā līmenī atjaunojās 8-12 nedēļu laikā. Tika pierādīts, ka intravenozi ievadīta anifrolumaba 150 mg deva gēna darbības pazīmes agrīnos laika punktos nomāc par < 20 %, bet maksimumu (< 60 %) sasniedz ārstēšanas perioda beigās.

SLE pacientiem, kuriem pētījuma sākumā tika konstatētas anti-dsDNA antivielas, ārstēšana ar 300 mg anifrolumaba līdz 52. nedēļai izraisīja anti-dsDNA antivielu skaitlisku samazināšanos.

Tiem pacientiem ar zemu (C3 un C4) komplementa līmeni, kuri līdz 52. nedēļai saņēma anifrolumabu, tika novērota komplementa līmeņa paaugstināšanās.

Klīniskā efektivitāte

Anifrolumaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos ar 52 nedēļas ilgu terapijas periodu (1. pētījums [TULIP 1] un 2. pētījums [TULIP 2]). Pacienti SLE tika diagnosticēti saskaņā ar Amerikas Reimatoģijas kolēģijas (1997. gada) klasifikācijas kritērijiem.

Visi pacienti bija ≥ 18 gadus veci, un viņiem bija vidēji smaga vai smaga slimība. SLE aktivitātes indeksa 2000 (*SLE Disease Activity Index 2000*, SLEDAI-2K) rādītājs bija ≥ 6 punkti, bija skarti orgāni atbilstoši Lielbritānijas vilkēdes vērtēšanas grupas (*British Isles Lupus Assessment Group*, BILAG) vērtējumam, un ārsta vispārējais vērtējums [*Physician's Global Assessment*, PGA] bija ≥ 1 , neraugoties uz to, ka pētījuma sākumā tika lietota SLE standarta terapija, kas ietver vienu perorālo kortikosteroīdu (PKS) vai jebkādu to kombināciju, pretmalārijas līdzekļus un/vai imūnsupresantus. Izņemot PKS (prednizonu vai tā ekvivalentu), kuram pakāpeniska devas samazināšana bija paredzēta protokolā, pacienti klīnisko pētījumu laikā turpināja lietot zāles SLE ārstēšanai stabilās devās. Pacienti, kuriem bija smags aktīvs vilkēdes izraisīts nefrīts, un pacienti, kuriem bija smaga aktīva centrālo nervu sistēmu skaroša sistēmiska vilkēde, tika izslēgti no pētījuma. Klīnisko pētījumu laikā citu bioloģisko līdzekļu un ciklofosfamīda lietošana nebija atļauta. Pacienti, kuri saņēma citus bioloģiskos līdzekļus, pirms iekļaušanas pētījumā bija jāievēro vismaz 5 pusperiodus ilgs zāļu izvadīšanas periods no organisma. Visi trīs pētījumi tika veikti Ziemeļamerikā, Eiropā, Dienvidamerikā un Āzijā. Pacienti saņēma anifrolumabu vai placebo intravenozas infūzijas veidā ik pēc 4 nedēļām.

1. pētījuma (N=457) un 2. pētījuma (N=362) plānojums bija līdzīgs.

1. pētījuma primārais mērķa kritērijs bija SLE atbildes reakcijas indeksa (*SLE Responder Index*, SRI-4) izmaiņas, kas definētas kā zemāk norādīto kritēriju sasniegšana 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli:

- SLEDAI-2K samazināšanās par ≥ 4 punktiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli;
- nav skartas jaunas orgānu sistēmas, kas definēts kā 1 vai vairāki BILAG A vai 2 vai vairāk BILAG B vienumi, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli;
- nav pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, lupus slimības aktivitātē, ko definē kā pieaugumu par $\geq 0,30$ punktiem pēc 3 punktu PGA vizuālās analogās skalas (VAS);
- nav ierobežoto zāļu lietošanas protokolā neatļautās devās;
- nav terapijas pārtraukšanas.

2. pētījuma primārais mērķa kritērijs bija saliktā vilkēdes vērtējuma izmaiņas 52. nedēļā atbilstoši Lielbritānijas vilkēdes vērtēšanas grupas (*British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment*, BICLA), kas definētas kā visu orgānu domēnu uzlabojums, ja slimības aktivitātē sākuma stāvoklī bija vidēji smaga vai smaga:

- visu sākotnējo BILAG A samazināšanās līdz B/C/D un sākotnējā BILAG B samazināšanās līdz C/D un nav BILAG pasliktināšanās citās orgānu sistēmās, kas definēts kā ≥ 1 jauns BILAG A vai ≥ 2 jauni BILAG B;
- nav SLEDAI 2K pasliktināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kur pasliktināšanās tiek definēta kā palielinājums no sākotnējā stāvokļa par > 0 punktiem;
- nav pasliktināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, lupus slimības aktivitātē, kur pasliktināšanās tiek definēta kā pieaugums par $\geq 0,30$ punktiem 3 punktu PGA VAS;
- nav ierobežoto zāļu lietošanas protokolā neatļautās devās;
- nav terapijas pārtraukšanas.

Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji abos pētījumos bija PKS devas samazinājuma noturība un uzliesmojumu rādītājs gada laikā. Abos pētījumos tika vērtēta anifrolumaba 300 mg devas efektivitāte salīdzinājumā ar placebo.

Pacientu demogrāfiskais raksturojums abos pētījumos kopumā bija līdzīgs; attiecīgi 1. un 2. pētījumā vecuma mediāna bija 41,3 un 42,1 gadi (diapazons 18-69 gadi), 4,4 % un 1,7 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 92 % un 93 % pētāmo personu bija sievietes, 71 % un 60 % bija baltās rases pārstāvji, 14 % un 12 % bija melnās rases pārstāvji/afroamerikāņi, bet 5 % un 17 % pētāmo personu bija aziāti. Abos pētījumos 72 % pacientu bija augsta slimības aktivitāte (SLEDAI-2K rādītājs ≥ 10). Attiecīgi 1. un 2. pētījumā 47 % un 49 % dalībnieku bija smaga slimība (BILAG A) vismaz vienā orgānu sistēmā, un 46 % un 47 % pacientu bija vidēji smaga slimība (BILAG B) vismaz divās orgānu sistēmās. Visbiežāk skartās orgānu sistēmas (BILAG A vai B pētījuma sākumā) bija gļotādas un āda (1. pētījumā: 87 %, 2. pētījumā: 85 %) un kaulu un muskuļu sistēma (1. pētījumā: 89 %, 2. pētījumā: 88 %).

Pirmajā un otrajā pētījumā 90 % pacientu (abos pētījumos) bija seropozitīvi attiecībā uz antinukleārām antivielām (ANA), 45 % un 44 % pacientu bija pret divpavedienu DNS vērsta (anti-dsDNA) antivielas; 34 % un 40 % pacientu bija zems C3 līmenis un 21 % un 26 % pacientu bija zems C4 līmenis.

Pētījuma sākumā vienlaicīgai standarta terapijai tika izmantoti iekšķīgi lietojami kortikosteroīdi (1. pētījumā: 83 %, 2. pētījumā: 81 %), pretmalārijas līdzekļi (1. pētījumā: 73 %, 2. pētījumā: 70 %) un imūnsupresanti (1. pētījumā: 47 %, 2. pētījumā: 48 %; tai skaitā azatioprīns, metotreksāts, mikofenolāts un mizoribīns). Pacientiem, kuri pētījuma sākumā lietoja PKS (prednizonu vai tā ekvivalentu), vidējā dienas deva bija 12,3 mg 1. pētījumā un 10,7 mg 2. pētījumā. Laikā no 8. līdz 40. nedēļai pacientiem, kuri pētījuma sākumā lietoja ≥ 10 mg PKS dienā, PKS deva bija jāsamazina līdz $\leq 7,5$ mg dienā, izņemot gadījumus, kad bija vērojama slimības aktivitātes pastiprināšanās.

BICLA un SRI(4) atbildes reakcijai pacienti, kuri pārtrauca ārstēšanu pirms 52. nedēļas, tika uzskatīti par nereaģējošiem. 1. un 2. pētījumā attiecīgi 35 (19%) un 27 (15%) pacienti, kas saņēma

anifrolumabu, un 38 (21%) un 52 (29%) pacienti, kas saņēma placebo, pārtrauca ārstēšanu pirms 52. nedēļas. Rezultāti ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar SLE 1. un 2. pētījumā

	1. pētījums		2. pētījums	
	Anifrolumabs 300 mg	Placebo	Anifrolumabs 300 mg	Placebo
BICLA atbildes reakcija 52. nedēļā*				
Atbildes reakcijas rādītājs, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Atšķirība % (95 % TI)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
<u>BICLA atbildes reakcijas komponentes:</u>				
BILAG uzlabošanās, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Nav SLEDAI-2K pasliktināšanās, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Nav PGA pasliktināšanās, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Nav terapijas pārtraukšanas, n (%) †	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Nav ierobežoto zāļu lietošanas protokolā neatļautās devās, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4 atbildes reakcija 52. nedēļā*				
Atbildes reakcijas rādītājs, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Atšķirība % (95 % TI)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Noturīgs PKS devas samazinājums ¹				
Atbildes reakcijas rādītājs, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Atšķirība % (95 % TI)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Uzliesmojumu rādītājs				
Aprēķinātais uzliesmojumu rādītājs gada laikā, (95 % TI)	0,57 (0,43, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Aprēķinātā attiecība (95 % TI)	0,83 (0,61, 1,15)		0,67 (0,48, 0,94)	

BICLA: Salikts vilkēdes novērtējums atbilstoši Lielbritānijas vilkēdes vērtēšanas grupas kritērijiem (*British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment*); BILAG: Lielbritānijas vilkēdes vērtēšanas grupa (*British Isles Lupus Assessment Group*), PGA: ārsta vispārējs vērtējums (*Physician's Global Assessment*); SLEDAI-2K: 2000. gadā izstrādātais sistēmiskās sarkanās vilkēdes aktivitātes indekss; SRI-4: SLE atbildes reakcijas indekss

Visi pacienti saņēma standarta terapiju.

* BICLA un SRI(4) tiek noteikti, pamatojoties uz saliktu aprēķinu, kā atbildes reakcijas kritērijus izmantojot arī ārstēšanas pārtraukšanu vai ierobežotu zāļu lietošanu

† Pacienti, kuri pārtrauca šo zāļu lietošanu vai lietoja ierobežotās zāles, pārsniedzot protokolā pieļauto devu, tiek uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.

‡ Tādu pacientu apakšgrupa, kuri pētījuma sākumā lietoja ≥ 10 mg PKS dienā. Pacienti ar atbildes reakciju bija definēti kā pacienti, kuriem PKS deva 40. nedēļā samazināta līdz $\leq 7,5$ mg dienā un tāda lietota līdz 52. nedēļai.

Ilgtermiņa pagarinājums

Pacienti, kuri pabeidza 1. un 2. pētījumu (pētījums ar barošanu-“*feeder trial*”) līdz 52. nedēļai, bija tiesīgi turpināt ārstēšanu randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3 gadu LTE. Pacienti, kuri 1. un 2. pētījumā bija saņēmuši 150 mg vai 300 mg anifrolumaba, LTE gadījumā saņēma 300 mg anifrolumaba. Pacienti, kuri 1. un 2. pētījumā bija saņēmuši placebo, tika atkārtoti randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu 300 mg anifrolumaba, vai placebo, nodrošinot aptuvenu anifrolumaba 300 mg un placebo attiecību 4:1 LTE.

Ilgtermiņa efektivitāte tika novērtēta pacientiem, kuri saņēma 300 mg anifrolumaba vai placebo barošanas pētījumā un turpināja saņemt to pašu ārstēšanu LTE (anifrolumaba N=257; placebo N=112). No tiem 69% pacientu, kuri saņēma anifrolumabu (177/257) un 46% pacientu, kuri saņēma placebo (52/112), kopumā ārstējās 4 gadus. 208. nedēļā vidējais SLEDAI-2K rādītājs (SE) bija 3,4 (0,25) un 4,0 (0,46) pacientiem, kuri saņēma attiecīgi anifrolumabu (n=140) un placebo (n=44).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus anifrolumabam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās sistēmiskas sarkanās vilkēdes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Anifrolumaba farmakokinētika (FK) tika pētīta pieaugušiem pacientiem ar SLE pēc 100-1000 mg devu intravenozas ievadīšanas reizi 4 nedēļās un veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas devas ievadīšanas.

Devu diapazonā no 100 līdz 1000 mg anifrolumaba FK ir nelineāra. Lietojot par 300 mg mazākas devas ik pēc 4 nedēļām (ieteicamo devu), FK iedarbība samazinājās straujāk.

Uzsūkšanās

Anifrolumabs tiek ievadīts intravenozas infūzijas veidā.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aprēķinātais anifrolumaba centrālais un perifērais izklijes tilpums bija 2,93 l (ar 26,9 % KV mainību dažādiem indivīdiem) un 3,3 l attiecīgi 69,1 kg smagam pacientam.

Biotransformācija

Anifrolumabs ir proteīns, tādēļ specifiski metabolisma pētījumi nav veikti.

Anifrolumabs tiek eliminēts pa mērķa IFNAR mediētu eliminācijas ceļu un caur retikuloendoteliālo sistēmu, kur paredzama anifrolumaba sadalīšanās par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm organismā plaši izplatītu proteolītisko enzīmu ietekmē.

Eliminācija

Tā kā pie lielākām devām notiek IFNAR1 mediētā klīrensa piesātināšanās, kopējā iedarbība palielinās vairāk nekā proporcionāli devai.

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, aprēķinātais raksturīgais sistēmiskais klīrenss (KL) bija 0,193 l dienā ar 33,0 % VK mainībai indivīdu vidū. KL mediāna laika gaitā lēnām samazinās, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas tas ir samazinājies par 8,4 %. Pēc ilgstošiem novērojumiem tika konstatēts, ka anifrolumaba klīrenss ārstēšanas laikā ir stabils 2. līdz 4. gadā.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, lielākajai daļai pacientu (95 %) pēc vienu gadu ilgas anifrolumaba lietošanas aptuveni 16 nedēļas pēc pēdējās anifrolumaba devas koncentrācija serumā bija zem noteikšanas robežas.

Īpašas pacientu grupas

Klīniski nozīmīgas sistēmiskā klīrensa atšķirības atbilstoši vecumam, rasei, etniskajai izcelsmei, reģionam, dzimumam, IFN statusam vai ķermeņa masai, kuru dēļ nepieciešama devas pielāgošana, netika konstatētas.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums (diapazonā no 18 līdz 69 gadiem) neietekmēja anifrolumaba klīrensu; populācijas FK datu kopā bija iekļauti 20 (3 %) pacienti ≥ 65 gadu vecumā.

Nieru darbības traucējumi

Lai pētītu nieru darbības traucējumu ietekmi uz anifrolumabu, specifiski klīniskie pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz populācijas FK analīzēm, anifrolumaba klīrenss SLE slimniekiem ar nedaudz (60-89 ml/min/1,73 m²) vai mēreni samazinātu aGFĀ (30-59 ml/min/1,73 m²) un pacientiem ar normālu nieru darbību (≥ 90 ml/min/1,73 m²) bija līdzīgs. SLE slimnieki ar izteikti samazinātu aGFĀ vai nieru slimību terminālā stadijā (<30 ml/min/1,73 m²) tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem; anifrolumabs netiek izvadīts caur nierēm.

Pacienti, kuriem UPCR bija >2 mg/mg, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Pamatojoties uz populācijas FK analīzēm, palielinātā olbaltumvielu/kreatinīna attiecība urīnā (*urine protein/creatinine ratio*, UPCR) neradīja būtisku ietekmi uz anifrolumaba klīrensu.

Aknu darbības traucējumi

Lai pētītu aknu darbības traucējumu ietekmi uz anifrolumabu, specifiski klīniskie pētījumi nav veikti.

IgG1 monoklonālā antivielas anifrolumabs tiek eliminēta galvenokārt katabolisma veidā un nav sagaidāms, ka to metabolizēs aknu enzīmi, jo maz ticams, ka šādas aknu darbības izmaiņas ietekmēs anifrolumaba elimināciju. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, aknu darbības biomarkieriem pētījuma sākumā (ALAT un ASAT $\leq 2,0 \times$ NAR un kopējam bilirubīnam) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz anifrolumaba klīrensu.

Mijiedarbība

Pamatojoties uz populācijas FK analīzēm, perorālo kortikosteroīdu, pretmalārijas līdzekļu, imūnsupresantu (tai skaitā azatioprīna, metotreksāta, mikofenolāta un mizoribīna), NPL, AKE inhibitoru un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vienlaicīga lietošana neradīja būtisku ietekmi uz anifrolumaba FK.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati

Neklīniskajos standartpētījumos makaka sugas mērķaķiem iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu vai atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Mutaģenēze un kancerogēnēze

Anifrolumabs ir monoklonāla antivielas, tādēļ genotoksitātes un kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

IFNAR1 blokādes grauzēju modeļos tika novērots palielināts kancerogenitātes potenciāls. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

Reproduktīvā toksicitāte

Toksiska ietekme uz attīstību

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā makaka sugas mērķaķiem tika konstatēta palielināta embrija un augļa bojāejas sastopamība; šīs atrades sastopamība atbilda vēsturiskajām kontroles

vērtībām un nebija statistiski ticama. Šīs atrades nozīme cilvēkam nav zināma. Pie iedarbības, kas aptuveni 28 reizes pārsniedza maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*maximum recommended human dose*; MRHD) atbilstoši AUC, netika novērota ietekme uz mātīti vai postnatālo attīstību. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nevar izslēgt anifrolumaba iespējamu ietekmi uz apaugļošanas un implantāciju.

Fertilitāte

Ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti pētījumos ar dzīvniekiem nav specifiski pētīta. Deviņus mēnešus ilgā atkārtotu devu pētījumā makaka sugas mērķaķiem, lietojot devu, kas ir aptuveni 58 reizes lielāka par MRHD atbilstoši AUC, netika konstatēta ar anifrolumabu saistīta nevēlamā ietekme uz netiešajiem tēviņu vai mātīšu fertilitātes mērījumiem atbilstoši spermas analīzes rezultātiem, spermatogēnēzes stadijai, menstruālajam ciklam, orgānu masai un histopatoloģiskajām atradēm reproduktīvajos orgānos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Lizīna hidrohlorīds
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi

Atšķaidīts šķīdums infūzijām

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā un 4 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 – 8°C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesalsdēt un nekratīt.

Atšķaidīts šķīdums infūzijām

Uzglabāšanas nosacījumus pēc šo zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,0 ml koncentrāta caurspīdīgā 1. hidrolītiskās klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un pelēku atvāzamu alumīnija aizdari.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Saphnelo tiek piegādāts vienas devas flakonā. Šķīdums infūzijām jā sagatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas principus:

Šķīduma sagatavošana

1. Apskatiet, vai flakonā nav sīku daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Saphnelo ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījies krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu. Nekratiet flakonu.
2. Infūziju maisā, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, atšķaidiet 2,0 ml Saphnelo šķīduma infūzijām līdz 50 vai 100 ml.
3. Šķīdumu samaisiet, maigi apgrozot. Nekratīt.
4. Flakonā atlikušais koncentrāts ir jāiznīcina.
5. Šķīdumu infūzijām ieteicams ievadīt tūlīt pēc sagatavošanas. Ja šķīdums infūzijām ir uzglabāts ledusskapī (skatīt 6.3. apakšpunktu), pirms ievadīšanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (15°C – 25°C).

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1623/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2022. gada 14. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Saphnelo 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
anifrolumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons ar 2 ml koncentrāta satur 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, lizīna hidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt un nekratīt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1623/001 1 flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Saphnelo 300 mg sterils koncentrāts
anifrolumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

AstraZeneca

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Saphnelo 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *anifrolumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Saphnelo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Saphnelo lietošanas
3. Kā Saphnelo lieto
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Saphnelo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Saphnelo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Saphnelo

Saphnelo satur aktīvo vielu anifrolumabu - monoklonālu antivielu (specifiskas olbaltumvielas veids, kas organismā piesaistās pie specifiska mērķa).

Kādam nolūkam Saphnelo lieto

Saphnelo lieto, lai ārstētu **vidēji smagu vai smagu sarkano vilkēdi** (sistēmisku sarkano vilkēdi, SLE) pieaugušajiem, kuriem slimība netiek labi kontrolēta ar standarta terapijas līdzekļiem (perorāliem kortikosteroīdiem, imūnsupresantiem un/vai pretmalārijas līdzekļiem).

Jums dos Saphnelo un standarta terapiju vilkēdes ārstēšanai.

Vilkēde ir slimība, kuras gadījumā sistēma, kas cīnās ar infekcijām (imūnā sistēma), uzbrūk paša organisma šūnām un audiem. Tas izraisa iekaisumu un orgānu bojājumus. Tā var skart praktiski jebkuru ķermeņa orgānu, tai skaitā ādu, locītavas, nieres, galvas smadzenes un citus orgānus. Tā var izraisīt sāpes, izsitumus, locītavu pietūkumu, drudzi un ļoti stipru nogurumu vai vājumu.

Kā Saphnelo darbojas

Vilkēdes slimniekiem ir augsts tādu olbaltumvielu līmenis, kuras sauc par 1. tipa interferoniem un kuras stimulē imūnās sistēmas aktivitāti. Anifrolumabs piesaistās pie mērķa (receptorim), uz ko iedarbojas šīs olbaltumvielas, un pārtrauc to iedarbību. Bloķējot to darbību šādā veidā, iespējams mazināt organismā vilkēdes pazīmes izraisīto iekaisumu.

Saphnelo lietošanas ieguvumi

Saphnelo var palīdzēt samazināt vilkēdes aktivitāti un mazina vilkēdes paasinājumu skaitu. Ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par perorālajiem kortikosteroīdiem, lietojot arī Saphnelo, Jūsu ārsts varēs

samazināt iekšķīgi lietoto kortikosteroīdu dienas devu, kas ir nepieciešama, lai palīdzētu Jums kontrolēt vilkēdi.

2. Kas Jums jāzina pirms Saphnelo lietošanas

Jūs nedrīkstat lietot Saphnelo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret anifrolumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaitāri gadījumā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Saphnelo ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja domājat, ka Jums kādreiz ir bijusi **alerģiska reakcija** pret šīm zālēm (skatīt turpmāk sadaļā "Pievērsiet uzmanību nopietnu alerģisku reakciju un infekciju pazīmēm");
- ja Jums rodas infekcija vai Jums ir **infekcijas** simptomi (skatīt turpmāk sadaļā "Pievērsiet uzmanību nopietnu alerģisku reakciju un infekciju pazīmēm").
- ja Jums ir ilgstoša infekcija vai infekcija, kas aizvien atjaunojas;
- ja Jums vilkēde skar nieres vai nervu sistēmu;
- ja Jums ir vai ir bijis ļaundabīgs audzējs;
- ja Jums nesen ir veikta imunizācija (vakcinācija) vai Jūs to plānojat. Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida vakcīnas ("dzīvas" vai "dzīvas novājinātas vakcīnas");
- ja Jūs lietojiet citas bioloģiskas izcelsmes zāles (tādas kā belimumabs vilkēdei)

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Saphnelo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pievērsiet uzmanību nopietnu alerģisku reakciju un infekciju pazīmēm

Saphnelo var izraisīt **nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaksi)**, skatīt 4. punktu. Ja domājat, ka Jums varētu būt nopietna alerģiska reakcija, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**. Pazīmes var būt:

- sejas, mēles vai mutes pietūkums;
- apgrūtināta elpošana;
- ģībonis, reibonis vai neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ).

Saphnelo lietošanas laikā Jums var būt palielināts **inficēšanās** risks. **Pēc iespējas drīzāk informējiet ārstu vai medmāsu**, ja pamanāt kādas iespējamās infekcijas pazīmes, tai skaitā:

- drudzi vai gripai līdzīgus simptomus;
- muskuļu sāpes;
- klepu vai elpas trūkumu (šīs var būt elpceļu infekcijas pazīmes, skatīt 4. punktu);
- dedzināšanas sajūtu urinācijas laikā vai biežāku urināciju nekā parasti;
- caureju vai sāpes vēderā;
- sarkanus izsitumus uz ādas, kas var izraisīt sāpes un dedzināšanas sajūtu (ši var būt jostas rozes pazīme, skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tās šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Saphnelo

- Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums nesen veikta vai tiek plānota vakcinācija. Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst ievadīt noteikta veida vakcīnas. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Saphnelo lietošanas un tās laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

Grūtniecība

Nav zināms, vai Saphnelo var nodarīt kaitējumu Jūsu nedzimušajam bērnam.

- **Pirms Saphnelo lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece** vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Jūsu ārsts nolems, vai Jūs varat lietot šīs zāles.
- **Ja plānojat grūtniecību** šo zāļu lietošanas laikā, **konsultējieties ar ārstu.**
- **Ja Jums iestājas grūtniecība** Saphnelo lietošanas laikā, informējiet ārstu. Viņš pārrunās ar Jums, vai Jums vajadzētu pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm.

Barošana ar krūti

- **Pirms Saphnelo lietošanas uzsākšanas informējiet ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.** Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Ārsts pārrunās ar Jums, vai Jums vajadzētu pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm krūts barošanas laikā vai arī Jums vajadzētu pārtraukt barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

3. Kā Saphnelo lieto

Saphnelo Jums ievadīs medmāsa vai ārsts.

- Ieteicamā deva ir 300 mg.
- Šīs zāles ievada pilieninfūzijas veidā vēnā (intravenozas infūzijas veidā) 30 minūšu laikā.
- Tās ievada ik pēc 4 nedēļām.

Ja neesat ieradies uz apmeklējumu, kurā paredzēts ievadīt Saphnelo, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai vienotos par citu apmeklējumu.

Saphnelo lietošanas pārtraukšana

Ārsts nolems, vai jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar šīm zālēm.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas alerģiskas reakcijas

Nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilakse) ir sastopamas retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem). **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības vai dodaties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu,** ja Jums rodas kāda no šīm nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmēm:

- sejas, mēles vai mutes pietūkums;
- apgrūtināta elpošana;
- ģibonis, reibonis vai neskaidra sajūta galvā (asinsspiediena pazemināšanās dēļ).

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna vai rīkles infekcijas;
- elpceļu infekcija (*bronhīts*).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna blakusdobumu vai plaušu infekcijas;
- jostas roze (*herpes zoster*) - sarkani izsitumi uz ādas, kas var izraisīt sāpes un dedzināšanas sajūtu;
- alerģiskas (*paaugstinātas jutības*) reakcijas;
- infūzijas izraisītas reakcijas - var rasties infūzijas laikā vai neilgi pēc infūzijas; simptomi var būt galvassāpes, slikta dūša, vemšana, ļoti stiprs nogurums vai vājums (nespēks) un reibonis.

Nav zināms (biežums nevar tikt noteikts pēc pieejamiem datiem)
locītavu sāpes (artralģija)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Saphnelo

Par šo zāļu uzglabāšanu ir atbildīgs ārsts, medmāsa vai farmaceits. Norādījumi par uzglabāšanu:

- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Nesasaldēt un nekratīt.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Saphnelo satur

- **Aktīvā viela** ir anifrolumabs. Katrā flakonā ir 300 mg anifrolumaba.
- **Citas sastāvdaļas** ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, lizīna hidrohlorīds, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens.

Saphnelo ārējais izskats un iepakojums

Saphnelo tiek piegādāts kā dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens koncentrēts šķīdums.

Saphnelo ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB

Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Lai uzlabotu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Saphnelo tiek piegādāts vienas devas flakonā. Šķīdums infūzijām jāgatavo un jāievada veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas principus:

Šķīduma sagatavošana

1. Apskatiet, vai flakonā nav sīku daļiņu un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Saphnelo ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai tajā ir redzamas daļiņas, iznīciniet flakonu. Nekratiet flakonu.
2. Infūziju maisā, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, atšķaidiet 2,0 ml Saphnelo šķīduma infūzijām līdz 50 vai 100 ml.
3. Šķīdumu samaisiet, maigi apgrozot. Nekratīt.
4. Flakonā atlikušais koncentrāts ir jāiznīcina.
5. No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas tūlīt, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā. Ja atšķaidītais šķīdums šajā laikā nav izlietots, iznīciniet to.

Ja to neizlieto tūlīt, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs.

Ievadīšana

1. Šķīdumu infūzijām ieteicams ievadīt tūlīt pēc sagatavošanas. Ja šķīdums infūzijām ir uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (15°C – 25°C).
2. Ievadiet šķīdumu infūzijām intravenozi 30 minūšu laikā caur intravenozo sistēmu ar sterilu, olbaltumvielas maz saistošu 0,2 līdz 15 mikronu iekšējo filtru vai pievienoto filtru.

3. Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet infūzijas komplektu ar 25 ml 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss šķīdums infūzijām.
4. Neievadīt vienlaicīgi citas zāles caur to pašu infūziju sistēmu.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par anifrolumaba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas datus par artralģiju, tostarp par 11 gadījumiem ar ciešu saistību laikā, cēloņsakarība ar anifrolumabu tiek uzskatīta par vismaz iespējamu; vēl ir 16 gadījumi ar notikuma sākšanos 14 dienu laikā. Turklāt ir ziņots par diviem gadījumiem ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atkārtotu uzsākšanu, tostarp Francijas gadījumu, kurā cēloņsakarība tiek uzskatīta par iespējamu. Kopumā šie gadījumi sniedz pietiekamus pierādījumus, lai atbalstītu cēloņsakarību starp anifrolumabu un artralģiju. *PRAC* secināja, ka ir attiecīgi jāgroza anifrolumabu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par anifrolumabu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kas satur aktīvo vielu anifrolumabu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.