

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Saphnelo 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 150 mg anifrolumab.

Ett hetteglass med 2,0 ml konsentrat inneholder 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab er et humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff, produsert i myelomceller hos mus (NS0) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning med pH 5,9.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Saphnelo er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av SLE.

Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg, administrert som en intravenøs infusjon over en periode på 30 minutter hver 4. uke.

Hos pasienter med en historikk av infusjonsrelaterte reaksjoner kan premedisinering (f.eks. antihistaminer) administreres før infusjonen med anifrolumab (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Hvis en planlagt infusjon utelates bør anifrolumab administreres så snart som mulig. Et minimumsintervall på 14 dager bør opprettholdes mellom dosene.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig. Det er begrenset informasjon hos pasienter ≥ 65 år (n = 20), ingen data er tilgjengelige for pasienter over 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig. Det er ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Saphnelo hos barn og ungdom (i alderen < 18 år) har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Saphnelo bør ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjeksjon.

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, administreres Saphnelo som en infusjon over en periode på 30 minutter via en intravenøs infusjonsslange som inneholder et sterilt lavtproteinbindende 0,2 til 15 mikrometer «in-line» filter eller «add-on» filter.

Infusjonshastigheten kan reduseres eller avbrytes dersom pasienten utvikler infusjonsreaksjoner.

Etter fullført infusjon skal infusjonssettet skylles med 25 ml natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre at all infusjonsvæsken er administrert.

Samtidig administrering av andre legemidler i samme infusjonsslange skal ikke forekomme.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pasientgrupper ekskludert fra kliniske studier

Anifrolumab er ikke undersøkt i kombinasjon med annen biologisk behandling, inkludert behandling målrettet mot B-celler. Behandling med anifrolumab er derfor ikke anbefalt i kombinasjon med biologisk behandling.

Anifrolumab er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet eller alvorlig aktiv lupusnefritt (se pkt. 5.1).

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylakse, er rapportert etter administrering av anifrolumab (se pkt. 4.8).

I de 52-uker lange placebokontrollerte kliniske studiene ble alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert angioødem) rapportert hos 0,6 % av pasientene som fikk anifrolumab.

Hos pasienter med en historikk av infusjonsrelaterte reaksjoner og/eller overfølsomhet kan premedisinering (f.eks. et antihistamin) administreres før infusjonen med anifrolumab (se pkt. 4.2).

Hvis en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon eller overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaksi) oppstår skal administrering av anifrolumab avbrytes umiddelbart og hensiktsmessig behandling startes opp.

Infeksjoner

Anifrolumab øker risikoen for luftveisinfeksjoner og herpes zoster (spredte hendelser med herpes zoster er observert), se pkt. 4.8. Pasienter med SLE som også tar immunsuppressiver kan ha høyere risiko for herpes zoster-infeksjoner.

I kontrollerte kliniske studier, har alvorlige og noen ganger fatale infeksjoner (inkludert pneumoni) forekommet, inkludert pasienter som får anifrolumab.

På grunn av virkningsmekanismen bør anifrolumab brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk infeksjon, anamnese med tilbakevendende infeksjoner eller kjente risikofaktorer for infeksjon. Behandling med anifrolumab skal ikke initieres hos pasienter som har klinisk signifikant aktiv infeksjon før infeksjonen har gått tilbake eller er tilstrekkelig behandlet. Pasienter skal instrueres om å oppsøke medisinsk veiledning hvis tegn eller symptomer på klinisk signifikant infeksjon oppstår. Dersom en pasient utvikler infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, bør pasienten overvåkes nøye og det bør vurderes nøye om anifrolumab-behandlingen skal avbrytes til infeksjonen har gått tilbake.

Studier hos pasienter med primær immunsvikt i anamnesen har ikke blitt utført.

De placebokontrollerte kliniske studiene ekskluderte pasienter som hadde en historikk med aktiv eller latent tuberkulose der et tilstrekkelig behandlingsforløp ikke kunne bekreftes. Anti-tuberkulosebehandling bør vurderes før oppstart med anifrolumab hos pasienter med ubehandlet latent tuberkulose. Anifrolumab skal ikke administreres til pasienter med aktiv tuberkulose.

Immunisering

Det finnes ingen tilgjengelig data på immunresponsen til vaksiner.

Før oppstart av behandling bør det vurderes å fullføre alle hensiktsmessige immuniseringer i henhold til lokale retningslinjer for immunisering. Samtidig bruk av levende eller levende attenuerte vaksiner bør unngås hos pasienter behandlet med anifrolumab.

Malignitet

Påvirkningen anifrolumab behandling har på den potensielle utviklingen av maligniteter er ikke kjent. Studier hos pasienter med malignitet i anamnesen er ikke utført. Pasienter med plateepitel- eller basalcellehudkreft, og uterin livmorhalskreft som hadde blitt helt fjernet kirurgisk eller tilstrekkelig behandlet, var kvalifisert for inklusjon i de kliniske studiene på SLE.

I de 52-uker lange placebokontrollerte kliniske studiene ble det rapportert, for alle doser, om maligne svulster (inkludert ikke-melanom hudkreft) hos 1,2 % av pasientene som fikk anifrolumab, sammenlignet med 0,6 % av pasientene som fikk placebo (eksponeringsjustert forekomst [exposure-adjusted incidence rate, EAIR]: henholdsvis 1,2 og 0,7 hendelser per 100 pasientår). Maligniteter, utenom ikke-melanom hudkreft, ble observert hos henholdsvis 0,7 % og 0,6 % av pasientene som fikk anifrolumab og placebo. Hos pasienter som fikk anifrolumab ble bryst- og plateepitelkarsinom maligniteter observert hos mer enn én pasient.

Individuell nytte-risiko skal vurderes hos pasienter med kjente risikofaktorer for utvikling av malignitet eller tilbakevendende malignitet. Forsiktighet skal utvises når det vurderes å fortsette behandlingen hos pasienter som utvikler malignitet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Anifrolumab forventes ikke å gjennomgå metabolisme eller eliminering via nyrene.

Dannelsen av enkelte CYP450-enzym undertrykkes av økte nivåer av visse cytokiner ved kronisk inflammasjon. Anifrolumab undertrykker nivåene av enkelte cytokiner i beskjeden grad. Virkningen på CYP450-aktiviteten er ukjent. Hos pasienter som får behandling med andre legemidler som er CYP-substrater med en smal terapeutisk indeks hvor dosen justeres individuelt (f.eks. warfarin), anbefales terapeutisk overvåkning.

Immunrespons

Samtidig administrering av anifrolumab med vaksiner er ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av Saphnelo hos gravide kvinner.

Dyrestudier gir ingen entydige svar med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Saphnelo er ikke anbefalt til bruk under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre den mulige fordel oppveier den potensielle risikoen.

Amming

Det er ukjent om anifrolumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Anifrolumab ble påvist i melken hos cynomolgus hunnaper (se pkt. 5.3).

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Saphnelo skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen fertilitetsdata på mennesker.

Dyrestudier har ikke vist noen bivirkninger av anifrolumab på indirekte målinger av fertilitet (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Saphnelo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med anifrolumab var øvre luftveisinfeksjoner (34 %), bronkitt (11 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9,4 %) og herpes zoster (6,1 %). Den hyppigste alvorlige bivirkningen var herpes zoster (0,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert fra kontrollerte kliniske studier og data etter markedsføring er klassifisert etter MedDRA organklasser, se tabell 1. Innenfor hver organklasse er foretrukne termer organisert etter synkende frekvens og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Hyppigheten av oppståtte bivirkninger er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger

MedDRA organklasser	MedDRA foretrukket term	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon*	Svært vanlige
	Bronkitt*	Svært vanlige
	Herpes zoster	Vanlige
	Luftveisinfeksjon*	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Vanlige
	Anafylaktisk reaksjon	Mindre vanlige [§]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Ikke kjent
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Vanlige

* Grupperte termer: øvre luftveisinfeksjon (inkluderer øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, faryngitt), bronkitt (inkluderer bronkitt, viral bronkitt, trakeobronkitt), luftveisinfeksjon (inkluderer luftveisinfeksjon, viral luftveisinfeksjon, bakteriell luftveisinfeksjon).

§ Se "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" under og pkt. 4.4.

Langsiktig sikkerhet

Pasienter som fullførte studie 1 og 2 (innledende fase III-studier [feeder studies]) ut uke 52, kunne fortsette behandlingen i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert langsiktig forlengelsesstudie i ytterligere 3 år (se pkt. 5.1). Den samlede langsiktige sikkerhetsprofilen for anifrolumab var forenlig med de 52-uker lange studiene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner

Forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner var 2,8 % i anifrolumab-gruppen og 0,6 % i placebogruppen. Alle overfølsomhetsreaksjonene ble rapportert i løpet av de første 6 infusjonene. Overfølsomhetsreaksjonene var overveiende milde til moderate i intensitet og førte ikke til seponering av behandlingen med anifrolumab. En alvorlig bivirkning med overfølsomhet ble rapportert under pasientens første infusjon. Pasienten fortsatte å få anifrolumab med premedisinering gitt før påfølgende infusjoner.

I utviklingsprogrammet for SLE ble anafylaktisk reaksjon rapportert hos 0,1 % (1/837) av pasientene. Hendelsen skjedde etter administrering av 150 mg anifrolumab. Pasienten fikk behandling og ble bra igjen (se pkt. 4.4).

Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner var 9,4 % i anifrolumab-gruppen og 7,1 % i placebogruppen. Infusjonsrelaterte reaksjoner var av mild eller moderat intensitet (de vanligste symptomene var hodepine, kvalme, oppkast, fatigue og svimmelhet). Ingen var alvorlige, og ingen førte til seponering av anifrolumab. Infusjonsrelaterte reaksjoner ble hyppigst rapportert i starten av behandlingen under første og andre infusjon, med færre rapporteringer i de påfølgende infusjonene.

Luftveisinfeksjoner

Rapporteringsratene for anifrolumab sammenlignet med placebo var: øvre luftveisinfeksjon (34,4 % vs. 23,2 %), bronkitt (10,7 % vs. 5,2 %) og luftveisinfeksjon (3,3 % vs. 1,5 %). Infeksjonene var hovedsakelig ikke-alvorlige, milde til moderate i intensitet og gikk over uten seponering av anifrolumab-behandlingen (se pkt. 4.4).

Herpes zoster

I de 52-uker lange kliniske studiene var forekomsten av infeksjoner med herpes zoster 6,1 % i anifrolumab-gruppen og 1,3 % i placebogruppen (se pkt. 4.4). Gjennomsnittlig tid til utbrudd var 139 dager (variasjon 2-351 dager). Forekomsten gikk deretter ned over tid i den langsiktige forlengelsesstudien.

Infeksjonene med herpes zoster var hovedsakelig lokalisert kutant, av mild til moderat intensitet og gikk over uten seponering av anifrolumab-behandlingen. Det er rapportert om tilfeller med multidermatomal involvering og tilfeller med spredning av sykdom (inkludert involvering av sentralnervesystemet) (se pkt. 4.4).

Immunogenitet

I fase III-studiene ble behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet påvist hos 6 av 352 pasienter (1,7 %) som ble behandlet med anifrolumab i henhold til anbefalt doseringsregime i løpet av en 60-ukers studieperiode.

I den langsiktige fase III-forlengelsesstudien (år 2 til 4 av behandlingen) ble behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet påvist hos ytterligere 5 pasienter som ble behandlet med anifrolumab.

På grunn av metodiske begrensninger er den kliniske relevansen av disse funnene ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble doser inntil 1000 mg administrert intravenøst hos pasienter med SLE, uten noen antydning til dosebegrensende toksisitet.

Det er ingen spesifikk behandling for overdosering med anifrolumab. Ved overdosering bør pasienten få støttebehandling og hensiktsmessig overvåkning ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG11

Virkningsmekanisme

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1 kappa monoklonalt antistoff som binder seg til subenhet 1 av type I interferonreseptor (IFNAR1) med høy spesifisitet og affinitet. Denne bindingen hemmer type I IFN-signaler og blokkerer derved den biologiske aktiviteten av type I IFNer. Anifrolumab induserer også internaliseringen av IFNAR1 og reduserer dermed nivåene av tilgjengelige IFNAR1-reseptorer på celleoverflaten. Blokkering av reseptormediert type I IFN-signalisering hemmer IFN-mottakelige genuttrykk, i tillegg til nedstrøms inflammatoriske og immunologiske prosesser. Hemming av type I IFN blokkerer plasmacelledifferensieringen og normaliserer perifere T-celleundergrupper som gjenoppretter balansen mellom den adaptive og medfødte immuniteten som er dysregulert ved SLE.

Farmakodynamiske effekter

Hos voksne pasienter med SLE viste administrering av anifrolumab ved doser på ≥ 300 mg via intravenøs infusjon hver 4. uke konsistent nøytralisering (≥ 80 %) av en 21-genotype I interferon farmakodynamisk signatur i blod. Denne undertrykkelsen skjedde så tidlig som 4 uker etter behandlingen og ble enten opprettholdt eller ytterligere undertrykt i løpet av den 52 uker lange behandlingsperioden. Ved seponering av anifrolumab etter den 52-uker lange behandlingsperioden, gikk type I IFN farmakodynamiske signatur i blodprøvene tilbake til baselinenivåer innen 8-12 uker i de kliniske studiene på SLE. Anifrolumab 150 mg intravenøst viste < 20 % undertrykkelse av gensignaturen ved tidligere tidspunkter, som nådde maksimalt < 60 % på slutten av behandlingsperioden.

Hos SLE-pasienter med positive anti-dsDNA antistoffer ved baseline, førte behandling med anifrolumab 300 mg til numeriske reduksjoner av anti dsDNA antistoffer over tid og ut uke 52.

Hos pasienter med lave komplementnivåer (C3 og C4) ble økninger i komplementnivåer observert hos pasienter som fikk anifrolumab ut uke 52.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av anifrolumab ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier over en behandlingsperiode på 52 uker (studie 1 [TULIP 1] og studie 2 [TULIP 2]). Pasientene ble diagnostisert med SLE i henhold til klassifiseringskriteriene til «American College of Rheumatology» (revidert i 1997).

Alle pasientene var ≥ 18 år og hadde moderat til alvorlig sykdom, med en SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000)-score ≥ 6 poeng, involvering på organnivå basert på vurdering etter BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), og en PGA (Physician's Global Assessment)-score ≥ 1 , til tross for at de fikk standard SLE-behandling bestående av enten én eller enhver kombinasjon av orale kortikosteroider (OCS), antimalariamidler og/eller immunsuppressiver ved baseline. Med unntak av OCS (prednisolon eller tilsvarende) der nedtrapping var en del av protokollen, fortsatte pasientene å få eksisterende SLE-terapi ved stabile doser under de kliniske studiene. Pasienter som hadde alvorlig aktiv lupusnefritt og pasienter som hadde alvorlig aktiv lupus i sentralnervesystemet ble ekskludert. Bruk av andre biologiske legemidler og cyklofosfamid var ikke tillatt under de kliniske studiene. Pasienter som fikk annen biologisk behandling var pålagt å fullføre en utvaskingsperiode på minst 5 halveringstider før inklusjon i studien. Begge studiene ble utført i Nord-Amerika, Europa, Sør-Amerika, og Asia. Pasientene fikk anifrolumab eller placebo administrert som en intravenøs infusjon hver 4. uke.

Studie 1 (N = 457) og studie 2 (N = 362), var like i design.

Det primære endepunktet for studie 1 var å oppnå hvert av følgende kriterier ved uke 52 sammenlignet med baseline, målt ved endepunktet «SLE Responder Index» (SRI-4):

- Reduksjon fra baseline på ≥ 4 poeng i SLEDAI-2K
- Ingen nytt organsystem påvirket som definert av 1 eller flere BILAG A eller 2 eller flere BILAG B-elementer sammenlignet med baseline
- Ingen forverring fra baseline i lupus sykdomsaktivitet definert av en økning $\geq 0,30$ poeng på en 3-punkts PGA visuell analog skala (VAS)
- Ingen bruk av begrensede medisiner utover de protokolltillatte tersklene
- Ingen seponering av behandling

Det primære endepunktet for studie 2, ble målt med «British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment» (BICLA), var respons etter 52 uker definert som forbedring i alle organ domeneene med moderat eller alvorlig aktivitet ved baseline:

- Reduksjon av all baseline BILAG A til B/C/D og baseline BILAG B til C/D, og ingen BILAG-forverring i andre organsystemer, som definert av ≥ 1 ny BILAG A eller ≥ 2 ny BILAG B
- Ingen forverring fra baseline i SLEDAI-2K, der forverring er definert som en økning fra baseline på > 0 poeng
- Ingen forverring fra baseline i lupus sykdomsaktivitet, der forverring er definert av en økning $\geq 0,30$ poeng på en 3-punkts PGA VAS
- Ingen bruk av begrensede medisiner utover de protokolltillatte tersklene
- Ingen seponering av behandling

De sekundære effektendepunktene som ble inkludert i begge studiene var vedlikehold av OCS-reduksjon og årlig oppblussingsrate. Begge studiene evaluerte effekten av 300 mg anifrolumab versus placebo.

Pasientdemografi var generelt lik i begge studiene. Medianalderen var 41,3 og 42,1 år (variasjon 18-69), 4,4 % og 1,7 % var ≥ 65 år, 92 % og 93 % var kvinner, 71 % og 60 % var hvite, 14 % og 12 % var mørkhudede/afroamerikanere, og 5 % og 17 % var asiatiske i henholdsvis studie 1 og 2. I begge studiene hadde 72 % av pasientene høy sykdomsaktivitet (SLEDAI-2K ≥ 10). I studiene 1 og 2 hadde henholdsvis 47 % og 49 % alvorlig sykdom (BILAG A) i minst 1 organsystem, og 46 % og 47 % av pasientene hadde moderat sykdom (BILAG B) i minst 2 organsystemer. De mest berørte organsystemene (BILAG A eller B ved baseline) var det mukokutane systemet (studie 1: 87 %, studie 2: 85 %) og muskel-skjelettsystemet (studie 1: 89 %, studie 2: 88 %).

I studiene 1 og 2 var 90 % av pasientene (begge studiene) seropositive for anti-nukleære antistoffer (ANA), og 45 % og 44 % for anti-dobbeltrådet DNA (anti-dsDNA) antistoffer. 34 % og 40 % av pasientene hadde lav C3, og 21 % og 26 % hadde lav C4.

Samtidige legemidler brukt til standardbehandling ved baseline inkluderte orale kortikosteroider (studie 1: 83 %, studie 2: 81 %), antimalariamidler (studie 1: 73 %, studie 2: 70 %) og immunsuppressiver (studie 1: 47 %, studie 2: 48 %, inkludert azatioprin, metotreksat, mykofenolat, og mizoribin). For de pasientene som tok OCS (prednisolon eller tilsvarende) ved baseline, var den gjennomsnittlige daglige dosen 12,3 mg i studie 1 og 10,7 mg i studie 2. I løpet av uke 8-40 måtte pasienter med en baseline OCS ≥ 10 mg/dag trappe ned OCS-dosen til $\leq 7,5$ mg/dag, med mindre det var en forverring av sykdomsaktiviteten.

Pasienter som trakk seg fra behandling før uke 52 ble klassifisert som ikke-responderende i henhold til endepunktene BICLA og SRI-4. I studie 1 og 2 trakk henholdsvis 35 (19 %) og 27 (15 %) pasienter som fikk anifrolumab og 38 (21 %) og 52 (29 %) pasienter som fikk placebo seg fra behandlingen før uke 52. Resultatene er presentert i tabell 2.

Tabell 2 Effektresultater hos voksne med SLE i studie 1 og studie 2

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA-respons ved uke 52*				
Responstrate, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Differanse % (95 % KI)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
Komponenter av BICLA-respons				
BILAG-forbedring, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Ingen forverring i SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Ingen forverring i PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Ingen seponering av behandling, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Ingen bruk av begrenset medisinerings utover protokollens tillatte terskel, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4-respons ved uke 52*				
Responstrate, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Differanse % (95 % KI)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Vedvarende OCS-reduksjon ‡				
Responstrate, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Differanse % (95 % KI)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Oppblussingsrate				
Estimert årlig oppblussingsrate, (95 % KI)	0,57 (0,43, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Estimert rate-ratio (95 % KI)	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 Responder Index.

Alle pasienter fikk standardbehandling.

* BICLA og SRI-4 er basert på det sammensatte estimatet hvor seponering av behandling eller begrenset legemiddelbruk er en del av responskriteriene.

† Pasienter som seponerte behandlingen eller brukte begrensede medisiner utover protokollens tillatte terskel, regnes som ikke-responder.

‡ Undergruppe av pasienter med OCS ≥ 10 mg/dag ved baseline. Responder ble definert som pasienter med OCS-reduksjon til ≤ 7.5 mg/dag ved uke 40, opprettholdt til ut uke 52.

Langsiktig forlengelsesstudie

Pasienter som fullførte studie 1 og 2 (innledende studier) ut uke 52, kunne fortsette med behandlingen i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, langsiktig forlengelsesstudie med en varighet på 3 år. Pasienter som hadde fått anifrolumab, enten 150 mg eller 300 mg, i studie 1 og 2, fikk anifrolumab 300 mg i den langsiktige forlengelsesstudien. Pasienter som hadde fått placebo i studie 1 og 2, ble re-randomisert 1:1 til å få enten anifrolumab 300 mg eller placebo, som gav et omtrentlig anifrolumab 300 mg : placebo-forhold på 4:1 i den langsiktige forlengelsesstudien.

Langsiktig effekt ble evaluert hos pasienter som fikk anifrolumab 300 mg eller placebo i en innledende studie og fortsatte å få samme behandling i den langsiktige forlengelsesstudien (anifrolumab N = 257; placebo N = 112). Av disse fullførte 69 % av pasientene som fikk anifrolumab (177/257), og 46 % av pasientene som fikk placebo (52/112), totalt 4 år med behandling. I uke 208 var gjennomsnittlig SLEDAI-2K-score (SE) 3,4 (0,25) og 4,0 (0,46) hos pasienter som fikk henholdsvis anifrolumab (n = 140) og placebo (n = 44).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med anifrolumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av systemisk lupus erythematosus (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til anifrolumab ble undersøkt hos voksne med pasienter med SLE etter intravenøse doser fra 100 til 1000 mg én gang hver 4. uke, og hos friske frivillige etter én enkeltdose.

Anifrolumab utviser ikke-lineær farmakokinetikk i doseområdet 100 mg til 1000 mg. Farmakokinetisk eksponering ble redusert raskere ved doser lavere enn 300 mg hver 4. uke (anbefalt dose).

Absorpsjon

Anifrolumab administreres som en intravenøs infusjon.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var estimert sentralt og perifert distribusjonsvolum for anifrolumab henholdsvis 2,93 liter (med 26,9 % CV interindividuell variabilitet) og 3,3 liter for en pasient på 69,1 kg.

Biotransformasjon

Anifrolumab er et protein, og det er derfor ikke utført spesifikke studier på metabolisme.

Anifrolumab elimineres av mål-IFNAR-mediert eliminasjonsvei og retikuloendoteliale system. Det forventes at anifrolumab nedbrytes til små peptider og individuelle aminosyrer av proteolytiske enzymer som er distribuert i hele kroppen.

Eliminasjon

På grunn av metning av IFNAR1-mediert clearance ved høyere doser er økning i eksponeringen større enn doseproporsjonal.

Ut i fra populasjonsfarmakokinetisk modellering var estimert typisk systemisk clearance (CL) 0,193 l/dag med en 33,0 % CV interindividuell variabilitet. Median CL avtar sakte over tid, med en reduksjon på 8,4 % etter 1 års behandling. Etter langsiktige observasjoner ble det påvist at clearance for anifrolumab er stabil fra år 2 til 4 av behandlingen.

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var serumkonsentrasjonene lavere enn det som kunne påvises hos de fleste pasientene (95 %) ca. 16 uker etter siste dosen av anifrolumab, etter at anifrolumab hadde blitt dosert i ett år.

Spesielle populasjoner

Det var ingen klinisk relevant forskjell på systemisk clearance basert på alder, folkegruppe, etnisitet, region, kjønn, IFN-status eller kroppsvekt som krever dosejustering.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse påvirket ikke alder (variasjon 18 til 69 år) clearance av anifrolumab, det populasjonsfarmakokinetiske datasettet inkluderte 20 pasienter (3 %) ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen spesifikke kliniske studier for å undersøke effekten av nedsatt nyrefunksjon på anifrolumab. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var clearance av anifrolumab sammenlignbar hos SLE-pasienter med milde ($60\text{--}89\text{ ml/min/1,73 m}^2$) og moderate reduksjoner i eGFR-verdier ($30\text{--}59\text{ ml/min/1,73 m}^2$) og pasienter med normal nyrefunksjon ($\geq 90\text{ ml/min/1,73 m}^2$). SLE-pasienter med alvorlig redusert eGFR eller terminal nyresvikt ($< 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$) ble ekskludert fra de kliniske studiene. Anifrolumab skilles ikke ut via nyrene.

Pasienter med UPCr $> 2\text{ mg/mg}$ ble ekskludert fra de kliniske studiene. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde ikke økt urinprotein-kreatinin-ratio (UPCR) noen signifikant påvirkning på clearance av anifrolumab.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen spesifikke kliniske studier for å undersøke effekten av nedsatt leverfunksjon på anifrolumab.

Som et IgG1-monoklonalt antistoff elimineres anifrolumab hovedsakelig via katabolisme og forventes ikke å gjennomgå metabolisme via leverenzymene. Det er derfor lite sannsynlig at endringer i leverfunksjon vil ha noen effekt på elimineringen av anifrolumab. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde baseline leverfunksjonsbiomarkører (ALAT og ASAT $\leq 2,0 \times \text{ULN}$, og total bilirubin) ingen klinisk relevant effekt på eliminering av anifrolumab.

Interaksjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde samtidig bruk av orale kortikosteroider, antimalariamidler, immunsuppressiver (inkludert azatioprin, metotreksat, mykofenolat og mizoribin), NSAID, ACE-hemmere og HMG-CoA reduktasehemmere ingen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til anifrolumab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Preklinisk

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper.

Mutagenitet og karsinogenitet

Anifrolumab er et monoklonalt antistoff og det er derfor ikke utført gentoksisitets- og karsinogenitetsstudier.

I gnagermodeller av IFNAR1-blokkade er det observert økt karsinogenitetspotensial. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Reproduksjonstoksitet

Utviklingstoksitet

I en pre- og postnatal utviklingsstudie, utført hos cynomolgusaper, var det en økt forekomst av embryoføtale tap. Forekomsten av disse funnene var innenfor historiske kontrollverdier og var ikke klinisk signifikant. Relevansen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. Ingen maternelle eller postnatale utviklingseffekter ble observert for eksponeringer inntil ca. 28 ganger den maksimale anbefalte humane dosen (MRHD) på AUC-basis. Basert på tilgjengelige data kan en mulig effekt av anifrolumab på konsepsjon og implantasjon ikke utelukkes.

Fertilitet

Effekt på fertilitet hos menn og kvinner er ikke evaluert direkte i dyrestudier. I den 9 måneder lange studien med gjentatt dosering var det ingen anifrolumab-relaterte bivirkninger på indirekte målinger

av fertilitet hos menn eller kvinner, basert på sædanalyse, stadfestelse av spermatogenesestadier, menstruasjonssyklus, organvekt og histopatologiske funn i reproduksjonsorganene hos cynomolgusaper på ca. 58 ganger MRHD på AUC-basis.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Lysinhydroklorid
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede oppløsningen brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser etter fortynning og frem til bruk brukerens ansvar og produktet kan normalt ikke oppbevares lengre enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses eller ristes.

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,0 ml konsentrat i et klart hetteglass av type I-glass med en elastomerpropp og en grå avrivbar aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Saphnelo leveres i et endosehetteglass. Infusjonsvæsken skal tilberedes og administreres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

Klargjøring av oppløsningen

1. Inspiser hetteglasset visuelt for partikler og misfarging. Saphnelo er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller har synlige partikler. Ikke rist hetteglasset.
2. Fortynn 2,0 ml infusjonsvæske av Saphnelo i en infusjonspose opp til 50 ml eller 100 ml sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
3. Bland oppløsningen ved å snu den forsiktig. Skal ikke ristes.
4. Rester av konsentrat i hetteglasset skal kastes.
5. Det anbefales at infusjonsvæsken administreres umiddelbart etter klargjøring. Hvis infusjonsvæsken har blitt oppbevart i kjøleskap (se pkt. 6.3), la den oppnå romtemperatur (15 °C - 25 °C) før administrering.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1623/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. februar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Saphnelo 300 mg konsentrat til infusjon, oppløsning
anifrolumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med 2 ml konsentrat inneholder 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, lysinhydroklorid, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjon, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

For intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses eller ristes.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1623/001 1 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Saphnelo 300 mg sterilt konsentrat
anifrolumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Saphnelo 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning anifrolumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Saphnelo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Saphnelo
3. Hvordan du bruker Saphnelo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Saphnelo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Saphnelo er og hva det brukes mot

Hva Saphnelo er

Saphnelo inneholder virkestoffet anifrolumab, et monoklonalt antistoff (en type spesialisert protein som binder seg til et bestemt mål i kroppen).

Hva Saphnelo brukes mot

Saphnelo brukes til å behandle **moderat til alvorlig lupus** (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne der sykdommen ikke er godt kontrollert med standardbehandlinger (orale kortikosteroider, immunsuppressiver og/eller antimalariamidler).

Du vil få Saphnelo i tillegg til din standardbehandling mot lupus.

Lupus er en sykdom der immunsystemet (systemet som bekjemper infeksjoner) angriper dine egne celler og vev. Dette fører til betennelse og organskader. Det kan påvirke nesten alle organer i kroppen, inkludert hud, ledd, nyrer, hjerne og andre organer. Det kan forårsake smerter, utslett, hevelse i ledd, feber og få deg til å føle deg veldig sliten eller svak.

Hvordan Saphnelo virker

Personer med lupus har høye nivåer av proteiner kalt type I-interferoner som stimulerer aktiviteten i immunsystemet. Anifrolumab binder seg til et bestemt mål (reseptor) som disse proteinene virker på, og får dem til å stoppe å virke. Ved å blokkere virkningen på denne måten, kan det redusere betennelsen i kroppen din som gir symptomer på lupus.

Nytten av å bruke Saphnelo

Saphnelo kan hjelpe til med å redusere sykdomsaktiviteten til lupus og redusere antall oppblussinger av lupus. Hvis du bruker legemidler kalt orale kortikosteroider, kan bruken av Saphnelo også gjøre at legen kan redusere den daglige dosen av orale kortikosteroider som er nødvendig for å kontrollere lupus.

2. Hva du må vite før du bruker Saphnelo

Bruk ikke Saphnelo

- dersom du er allergisk overfor anifrolumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege eller sykepleier dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Saphnelo:

- dersom du på noe tidspunkt tror du har hatt en **allergisk reaksjon** mot dette legemidlet (se nedenfor under «Vær oppmerksom på tegn på alvorlige allergiske reaksjoner og infeksjoner»).
- dersom du får en infeksjon eller har symptomer på en **infeksjon** (se nedenfor under «Vær oppmerksom på tegn på alvorlige allergiske reaksjoner og infeksjoner»).
- dersom du har en langvarig infeksjon, eller dersom du har en infeksjon som stadig kommer tilbake.
- dersom lupus påvirker nyrene dine eller nervesystemet.
- dersom du har eller har hatt kreft.
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller planlegger å få en vaksine. Du bør ikke få visse typer vaksiner (levende eller levende attenuerte vaksiner) mens du får behandling med dette legemidlet.
- dersom du får et annet biologisk legemiddel (f.eks. belimumab mot lupus).

Snakk med lege eller sykepleier før du får Saphnelo, dersom du er usikker om noe av det ovenfor gjelder deg.

Vær oppmerksom på tegn på alvorlige allergiske reaksjoner og infeksjoner

Saphnelo kan forårsake **alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse)**, se avsnitt 4. **Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart** dersom du tror du opplever en alvorlig allergisk reaksjon. Tegn på dette kan være:

- hevelse i ansiktet, tungen eller munnen
- pustevansker
- besvimelse, svimmelhet eller ørhet (på grunn av lavt blodtrykk).

Du kan være mer utsatt for å få en **infeksjon** når du får behandling med Saphnelo. **Snakk med lege eller sykepleier så snart som mulig** dersom du får tegn på mulig infeksjon, inkludert:

- feber eller influensalignende symptomer
- muskelsmerter
- hoste eller kortpustethet (dette kan være tegn på en infeksjon i luftveiene, se avsnitt 4)
- svie når du urinerer eller at du urinerer oftere enn vanlig
- diaré eller magesmerter
- rødt hudutslett som kan forårsake smerter og svie (dette kan være tegn på helvetesild, se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, da dette legemidlet ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Saphnelo

- Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- Snakk med lege dersom du nylig har blitt eller skal bli vaksinert. Du bør ikke få visse typer vaksiner mens du bruker dette legemidlet. Hvis du er usikker, snakk med lege eller sykepleier før og under behandling med Saphnelo.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Det er ikke kjent om Saphnelo kan skade fosteret.

- **Snakk med lege før du starter behandling med Saphnelo dersom du er gravid** eller tror at du kan være gravid. Legen vil vurdere om du kan bruke dette legemidlet.
- **Snakk med lege dersom du planlegger å bli gravid** mens du bruker dette legemidlet.
- **Snakk med lege dersom du blir gravid** mens du blir behandlet med Saphnelo. Legen vil diskutere med deg om du skal stoppe behandlingen med dette legemidlet.

Amming

- **Snakk med lege før du starter behandling med Saphnelo dersom du ammer.** Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk. Legen vil diskutere med deg om du skal stoppe behandlingen med dette legemidlet mens du ammer, eller om du skal slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at dette legemidlet har noen påvirkning på din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Saphnelo

En sykepleier eller lege vil gi deg Saphnelo.

- Den anbefalte dosen er 300 mg.
- Det gis som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon) over 30 minutter.
- Det gis hver 4. uke.

Dersom du har uteblitt fra en timeavtale for å få Saphnelo må du ringe legen for å få en ny time så raskt som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Saphnelo

Legen vil bestemme om du trenger å avslutte behandlingen med dette legemidlet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske reaksjoner

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) er mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer). **Kontakt lege umiddelbart, eller dra til nærmeste legevakt** hvis du får noen av følgende tegn på en alvorlig allergisk reaksjon:

- hevelse i ansikt, tunge eller munn
- pustevansker
- besvimelse, svimmelhet eller ørhet (på grunn av lavt blodtrykk).

Andre bivirkninger:

Fortell lege eller sykepleier dersom du får noen av følgende bivirkninger.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjoner i nese eller hals
- brystinfeksjoner (bronkitt)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjoner i bihulene eller lungene.
- Helvetesild (herpes zoster) – et rødt hudutslett som kan forårsake smerter og svie

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- Infusjonsreaksjoner – kan oppstå mens du får infusjonen eller kort tid etter, symptomene kan være hodepine, kvalme, oppkast, følelse av å være svært trøtt og utmattet (fatigue), og svimmelhet

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- leddsmerter (artralgi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Saphnelo

Lege, sykepleier eller apotek er ansvarlig for oppbevaring av dette legemidlet. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Ikke bruk dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og ytteremballasjen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Skal ikke fryses eller ristes.
- Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Saphnelo

- **Virkestoff** er anifrolumab. Hvert hetteglass inneholder 300 mg anifrolumab.
- **Andre innholdsstoffer** er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, lysinhydroklorid, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Saphnelo ser ut og innholdet i pakningen

Saphnelo leveres som en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gult konsentrat, oppløsning.

Saphnelo er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Saphnelo leveres i et endosehetteglass. Infusjonsvæsken skal tilberedes og administreres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk som følger:

Klargjøring av oppløsningen

1. Inspirer hetteglasset for partikler og misfarging. Saphnelo er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kast hetteglasset dersom oppløsningen er uklar, misfarget eller har synlige partikler. Ikke rist hetteglasset.
2. Fortynn 2,0 ml infusjonsvæske av Saphnelo i en infusjonspose opp til 50 ml eller 100 ml sammen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
3. Bland oppløsningen ved å snu den forsiktig. Skal ikke ristes.
4. Rester av konsentrat i hetteglasset skal kastes.
5. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis den ikke brukes umiddelbart er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller i 4 timer ved romtemperatur. Kast den fortynnede oppløsningen hvis den ikke brukes innen denne tiden.

Hvis den ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser før bruk.

Administrering

1. Det anbefales at infusjonsvæsken administreres umiddelbart etter rekonstituering. Hvis infusjonsvæsken har blitt oppbevart i kjøleskap, la den oppnå romtemperatur (15°C - 25°C) før administrering.
2. Administrer infusjonsvæsken intravenøst over 30 minutter gjennom en intravenøs infusjonsslange som inneholder et sterilt 0,2 til 15 mikrometer «in-line» filter eller «add-on» filter med lav proteinbinding.
3. Etter fullført infusjon, skyll infusjonssettet med 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at all infusjonsvæsken er gitt.
4. Ikke administrer andre legemidler samtidig i samme infusjonsslange.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene(e) (PSUR) for anifrolumab har PRAC kommet fram til følgende konklusjoner:

Tilgjengelige data om artralgi etter markedsføring inkluderer 11 tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, der årsakssammenhengen med anifrolumab i det minste anses som en mulighet, samt 16 tilfeller med tid til debut innen 14 dager. I tillegg har det blitt rapportert to tilfeller med positiv provokasjon (rechallenge), inkludert det franske tilfellet som startet utredningen og der en årsakssammenheng anses som sannsynlig. Samlet sett gir disse tilfellene tilstrekkelig evidens til å støtte en årsakssammenheng mellom anifrolumab og artralgi. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder anifrolumab, bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for anifrolumab mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder anifrolumab er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).