

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saphnelo 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg anifrolumabu.

Jedna fiolka z 2,0 ml koncentratu zawiera 300 mg anifrolumabu (150 mg/ml).

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), wytwarzanym w komórkach szpiczaka mysiego (NS0) w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego, o pH 5,9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Saphnelo jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym (ang. *systemic lupus erythematosus*, SLE) o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu SLE.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg, podawana co 4 tygodnie w infuzji dożylną trwającej 30 minut.

U pacjentów, u których w wywiadzie występują reakcje związane z infuzją, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym), patrz punkt 4.4.

Pominięcie dawki

Jeśli zaplanowana infuzja zostanie pominięta, leczenie należy zastosować tak szybko, jak to możliwe. Należy zachować minimalny odstęp pomiędzy dawkami wynoszący 14 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥ 65 lat ($n=20$); brak danych o pacjentach w wieku powyżej 75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Saphnelo u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produktu leczniczego Saphnelo nie wolno podawać w krótkim wstrzyknięciu dożylnym lub jako bolus.

Po rozcieńczeniu produktu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy Saphnelo jest podawany w infuzji trwającej 30 minut przez zestaw do infuzji dożylny z wbudowanym jałowym filtrem o małej zdolności wiązania białek i średnicy porów 0,2 do 15 mikronów lub z filtrem dołączonym do zestawu infuzyjnego.

Prędkość wlewu można zmniejszyć lub przerwać infuzję, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją.

Po zakończeniu wlewu, zestaw do infuzji powinien być przepłukany 25 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby upewnić się, że cały roztwór do infuzji został podany.

Nie należy jednocześnie podawać żadnych innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do infuzji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Grupy pacjentów wykluczone z badań klinicznych

Anifrolumab nie był badany w skojarzeniu z innymi terapiami biologicznymi, w tym terapiami celowanymi ukierunkowanymi na limfocyty B. Dlatego nie zaleca się leczenia anifrolumabem w skojarzeniu z terapiami biologicznymi.

Anifrolumab nie był badany u pacjentów z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek (patrz punkt 5.1).

Nadwrażliwość

Po podaniu anifrolumabu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo trwających 52 tygodnie ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy) były zgłaszane u 0,6% pacjentów otrzymujących anifrolumab.

U pacjentów z historią występowania w wywiadzie reakcji związanych z infuzją i (lub) nadwrażliwości, przed infuzją anifrolumabu można zastosować premedykację (np. lekiem przeciwhistaminowym), patrz punkt 4.2.

Jeśli wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją lub ciężka reakcja nadwrażliwości (np. anafilaksja) należy natychmiast przerwać podawanie anifrolumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Anifrolumab zwiększa ryzyko zakażeń układu oddechowego i zakażenia wirusem półpaśca (obserwowano przypadki półpaśca rozsianego), patrz punkt 4.8. U pacjentów z SLE przyjmujących również leki immunosupresyjne może wystąpić zwiększone ryzyko zakażeń wirusem półpaśca.

W kontrolowanych badaniach klinicznych występowały ciężkie zakażenia, czasami prowadzące do śmierci (w tym zapalenie płuc), również u pacjentów otrzymujących anifrolumab.

Ze względu na mechanizm działania, anifrolumab należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia. Leczenia anifrolumabem nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimkolwiek klinicznie istotnym aktywnym zakażeniem do czasu, gdy zakażenie ustąpi lub będzie odpowiednio leczone. Należy pouczyć pacjentów, by zgłaszali się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy klinicznie istotnego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi zakażenie lub jeśli pacjent nie reaguje na standardowe leczenie, należy go ściśle monitorować i starannie rozważyć przerwanie leczenia anifrolumabem aż do ustąpienia zakażenia.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z pierwotnym niedoborem odporności w wywiadzie.

Z badań klinicznych kontrolowanych placebo wyłączono pacjentów z czynną gruźlicą lub utajoną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można było potwierdzić przebiecia odpowiedniej kuracji. Przed rozpoczęciem stosowania anifrolumabu u pacjentów z nieleczoną utajoną gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. Anifrolumabu nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą.

Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi immunologicznej na szczepienia.

Przed rozpoczęciem leczenia, należy rozważyć ukończenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi w zakresie immunizacji. Należy unikać jednoczesnego stosowania żywych lub atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych anifrolumabem.

Nowotwory złośliwe

Wpływ leczenia anifrolumabem na potencjalny rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie; jednak pacjenci z płaskonabłonkowym lub podstawnomórkowym rakiem skóry oraz rakiem szyjki macicy, u których dokonano pełnej resekcji i przeprowadzono odpowiednie leczenie, kwalifikowali się do udziału w badaniach klinicznych z SLE.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo trwających 52 tygodnie, po podaniu każdej z badanych dawek nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory skóry) były zgłaszane u 1,2% pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (częstość występowania skorygowana o ekspozycję [ang. *exposure-adjusted incidence rate*, EAIR]: odpowiednio 1,2 i 0,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat [ang. *patient years*, PY]). Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry, obserwowano u 0,7% i 0,6% pacjentów otrzymujących odpowiednio anifrolumab i placebo. U pacjentów otrzymujących anifrolumab nowotworami złośliwymi obserwowanymi u więcej niż jednego pacjenta były rak piersi i rak płaskonabłonkowy.

Należy wziąć pod uwagę indywidualny stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia lub nawrotu nowotworu złośliwego. Należy zachować ostrożność rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpi nowotwór złośliwy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie należy oczekiwać, by anifrolumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki.

Powstawanie niektórych enzymów CYP450 jest hamowane przez zwiększony poziom niektórych cytokin podczas przewlekłego stanu zapalnego. Anifrolumab w niewielkim stopniu obniża stężenia niektórych cytokin; jego wpływ na aktywność CYP450 jest nieznany. U pacjentów poddawanych leczeniu z użyciem substratów CYP o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkowanie ustala się indywidualnie (np. warfarynę), należy rozważyć monitorowanie terapii.

Odpowiedź immunologiczna

Nie badano jednoczesnego podawania anifrolumabu ze szczepionkami (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż o znanym przebiegu) dotyczące stosowania produktu leczniczego Saphnelo u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach są niejednoznaczne w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Saphnelo nie jest zalecany podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba, że możliwe korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anifrolumab przenika do mleka ludzkiego. Anifrolumab był wykrywany w mleku samic małp cynomolgus (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Saphnelo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały brak niepożądanego wpływu anifrolumabu na pośrednie miary płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Saphnelo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia anifrolumabem były: zakażenie górnych dróg oddechowych (34%), zapalenie oskrzeli (11%), reakcja związana z infuzją (9,4%) i półpasiec (6,1%). Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym był półpasiec (0,4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA, patrz Tabela 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często
	Półpasiec	Często
	Zakażenie układu oddechowego*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często ^s

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Często

* Terminy zbiorcze: zakażenie górnych dróg oddechowych (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła); zapalenie oskrzeli (w tym zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie oskrzeli, zapalenie tchawicy i oskrzeli); zakażenie układu oddechowego (w tym zakażenie układu oddechowego, wirusowe zakażenie układu oddechowego, bakteryjne zakażenie układu oddechowego).

§ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” niżej i punkt 4.4.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci, którzy ukończyli Badanie 1 i 2 (badania poprzedzające III fazy) do tygodnia 52. włącznie, kwalifikowali się do kontynuacji leczenia w randomizowanym długoterminowym przedłużeniu badania (ang. *long-term extension*, LTE) prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które trwało przez kolejne 3 lata (patrz punkt 5.1). Ogólny profil długotrwałego bezpieczeństwa stosowania anifrolumabu był spójny z wynikami badań trwających 52 tygodnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

Częstość występowania reakcji nadwrażliwości wyniosła 2,8% w grupie otrzymującej anifrolumab i 0,6% w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie reakcje nadwrażliwości były zgłaszane w ciągu pierwszych 6 infuzji. Reakcje nadwrażliwości miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zakończenia leczenia anifrolumabem. Zgłoszono jedną niepożądaną ciężką reakcję nadwrażliwości podczas pierwszej infuzji; pacjent kontynuował leczenie anifrolumabem, a przed kolejnymi infuzjami otrzymywał premedykację.

W programie badań nad SLE reakcję anafilaktyczną zgłoszono u 0,1% (1/837) pacjentów; zdarzenie to wystąpiło po podaniu 150 mg anifrolumabu, pacjent otrzymał leczenie i powrócił do stanu sprzed wystąpienia zdarzenia (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją wyniosła 9,4% w grupie otrzymującej anifrolumab i 7,1% w grupie otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (najczęstszymi objawami były: ból głowy, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia i zawroty głowy); żadna z tych reakcji nie była ciężka i żadna nie prowadziła do zakończenia leczenia anifrolumabem. Reakcje związane z infuzją były najczęściej zgłaszane na początku leczenia, podczas pierwszej lub drugiej infuzji, a zgłoszenia dotyczące kolejnych infuzji były rzadsze.

Zakażenia układu oddechowego

Częstość zgłoszeń w grupie otrzymującej anifrolumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wyniosła: zakażenie górnych dróg oddechowych (34,4% w por. z 23,2%), zapalenie oskrzeli (10,7% w por. z 5,2%) oraz zakażenie układu oddechowego (3,3% w por. z 1,5%). Zakażenia były przeważnie zakażeniami nieciężkimi, miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem (patrz punkt 4.4).

Półpasiec

W badaniach klinicznych trwających 52 tygodnie częstość występowania zakażeń półpaścem wyniosła 6,1% w grupie leczonej anifrolumabem i 1,3% w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.4), średni

czas do wystąpienia półpaśca wyniósł 139 dni (zakres: 2 – 351 dni). Następnie częstość występowania zmniejszała się z czasem w badaniu LTE.

Zakażenie półpaścem miało głównie charakter zlokalizowanej postaci skórnej o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i ustępowało bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem. Zgłaszano przypadki postaci obejmujących wiele dermatomów oraz przypadki choroby rozsianej (obejmującej ośrodkowy układ nerwowy), patrz punkt 4.4.

Immunogenność

W badaniach III fazy przeciwciała przeciwekowe powstałe podczas leczenia wykryto u 6 z 352 (1,7%) pacjentów leczonych anifrolumabem według zalecanego schematu dawkowania podczas 60-tygodniowego okresu badania.

W badaniu LTE III fazy (czas trwania leczenia od 2 do 4 lat włącznie) przeciwciała przeciwekowe powstałe podczas leczenia wykryto u 5 dodatkowych pacjentów leczonych anifrolumabem.

Z uwagi na ograniczenia metodologiczne, kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych pacjentom z SLE podawano dożylnie dawki do 1 000 mg nie obserwując występowania działań toksycznych ograniczających dawkę.

Brak swoistego leczenia w przypadku przedawkowania anifrolumabu. W razie przedawkowania pacjent powinien otrzymywać leczenie podtrzymujące z odpowiednim monitorowaniem stanu pacjenta, jeśli będzie to konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG11

Mechanizm działania

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa, które z dużą swoistością i powinowactwem wiąże się z podjednostką 1 receptora interferonów typu I (ang. *type I interferon receptor*, IFNAR1). Wiązanie to hamuje szlak sygnałowy IFN typu I, blokując w ten sposób aktywność biologiczną interferonów typu I. Anifrolumab powoduje także internalizację IFNAR1, zmniejszając w ten sposób liczbę IFNAR1 na powierzchni komórki gotowych do połączenia się z receptorem. Blokada zależnego od receptora szlaku sygnałowego IFN typu I hamuje ekspresję genów indukowanych przez IFN, a także dalsze procesy zapalne i immunologiczne. Zahamowanie IFN typu I blokuje różnicowanie komórek plazmatycznych i normalizuje obwodowe subpopulacje limfocytów T, przywracając zaburzoną w SLE równowagę pomiędzy odpornością nabytą i wrodzoną.

Działanie farmakodynamiczne

U dorosłych pacjentów z SLE podawanie anifrolumabu w dawkach ≥ 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie powodowało utrzymującą się neutralizację ($\geq 80\%$) ekspresji 21 genów należących do genowej sygnatury farmakodynamicznej (PD) interferonów typu I we krwi. Zahamowanie to wystąpiło już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się lub uległo nasileniu w 52-tygodniowym okresie leczenia. Po odstawieniu anifrolumabu na zakończenie 52-tygodniowego okresu leczenia w badaniach klinicznych dotyczących SLE, sygnatura PD IFN typu I w próbkach krwi powróciła do stanu początkowego w ciągu 8 do 12 tygodni.

Anifrolumab podawany dożylnie w dawce 150 mg wykazywał $< 20\%$ zmniejszenie ekspresji genów należących do sygnatury genowej interferonów typu I we wczesnych punktach czasowych, które osiągnęło maksymalne nasilenie $< 60\%$ na koniec okresu leczenia.

U pacjentów z SLE wyjściowo seropozytywnych pod kątem przeciwciał anti-dsDNA leczenie anifrolumabem w dawce 300 mg doprowadziło do liczbowego spadku miana przeciwciał anti-dsDNA w miarę upływu czasu do tygodnia 52.

U pacjentów z niskim stężeniem składowych dopełniacza (C3 i C4) otrzymujących anifrolumab, obserwowano wzrost stężenia składowych dopełniacza w tygodniu 52.

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność anifrolumabu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z 52-tygodniowym okresem leczenia (Badanie 1 [TULIP 1] i Badanie 2 [TULIP 2]). Rozpoznanie SLE u pacjentów zostało ustalone na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (1997).

Wszyscy pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, a występująca u nich choroba miała nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego, z wynikiem ≥ 6 punktów w skali SLEDAI-2K (ang. *SLE Disease Activity Index 2000*), poziomem zajęcia narządów na podstawie oceny w skali BILAG (ang. *British Isles Lupus Assessment Group*) oraz z wynikiem ≥ 1 w skali globalnej oceny lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA), pomimo stosowania wyjściowo standardowej terapii przeciwko SLE, składającej się z monoterapii lub dowolnego skojarzenia kortykosteroidów doustnych (ang. *oral corticosteroids*, OCS), leków przeciwmalarycznych i (lub) leków immunosupresyjnych. Podczas badań klinicznych pacjenci kontynuowali stosowaną wyjściowo terapię przeciwko SLE w stałych dawkach, z wyjątkiem OCS (prednizon lub jego odpowiednik), w przypadku których stopniowe zmniejszanie dawki było elementem protokołu badania. Pacjenci z ciężkim aktywnym toczniowym zapaleniem nerek oraz pacjenci z ciężkim aktywnym toczniem rumieniowatym z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego byli wykluczeni z udziału w badaniu. W badaniach klinicznych stosowanie innych leków biologicznych i cyklofosfamidu było niedozwolone. Pacjenci przyjmujący inne leki biologiczne musieli przed włączeniem do badania ukończyć okres wypłukiwania (ang. *wash-out*) leku z organizmu, trwający co najmniej 5 okresów półtrwania. Obydwa badania były prowadzone w Ameryce Północnej, Europie, Ameryce Południowej i Azji. Pacjenci otrzymywali anifrolumab lub placebo, podawane w infuzji dożylniej co 4 tygodnie.

Badanie 1. (N=457) i Badanie 2. (N=362), były prowadzone według podobnego schematu.

W Badaniu 1 pierwszorzędnym punktem końcowym był indeks odpowiedzi SLE (ang. *SLE Responder Index*) (SRI-4), zdefiniowany jako spełnienie każdego z następujących kryteriów w tygodniu 52. w porównaniu ze stanem wyjściowym:

- Redukcja wyniku punktowego SLEDAI-2K o ≥ 4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej;
- Brak zajęcia nowego układu narządów, zdefiniowanego jako 1 lub więcej ocen BILAG A lub 2 lub więcej ocen BILAG B w porównaniu z wartością wyjściową;
- Brak pogorszenia aktywności choroby w stosunku do wartości wyjściowej, definiowanego przez wzrost o $\geq 0,30$ punktów na 3-punktowej wizualnej skali analogowej PGA (VAS);

- Brak stosowania leków objętych ograniczeniami poza wartości progowe dozwolone w protokole;
- Brak przerywania leczenia.

W Badaniu 2 pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź BICLA (*ang. British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment*) w tygodniu 52, zdefiniowana jako poprawa we wszystkich domenach narządowych z umiarkowaną lub ciężką aktywnością przed rozpoczęciem udziału w badaniu:

- Zmniejszenie wszystkich wyjściowych ocen BILAG A do B/C/D i wyjściowych ocen BILAG B do C/D oraz brak pogorszenia ocen BILAG w innych układach narządów, zgodnie z definicją ≥ 1 nowa ocena BILAG A lub ≥ 2 nowe oceny BILAG B;
- Brak pogorszenia w skali SLEDAI-2K względem wartości wyjściowej, gdzie pogorszenie definiuje się jako wzrost o >0 punktów od wartości wyjściowej;
- Brak pogorszenia aktywności choroby w stosunku do wartości wyjściowej, gdzie pogorszenie jest zdefiniowane przez wzrost o $\geq 0,30$ punktów na 3-punktowej skali PGA VAS;
- Brak stosowania leków objętych ograniczeniami poza wartości progowe dozwolone w protokole;
- Brak przerywania leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności uwzględnione w obu badaniach obejmowały utrzymanie zmniejszonej dawki OCS i roczny wskaźnik zaostreżeń. W obu badaniach oceniano skuteczność anifrolumabu w dawce 300 mg w porównaniu z placebo.

W obu badaniach dane demograficzne pacjentów były na ogół podobne; mediana wieku w Badaniu 1. i Badaniu 2. wyniosła odpowiednio 41,3 i 42,1 lat (zakres 18-69), 4,4% i 1,7% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 92% i 93% uczestników stanowiły kobiety, 71% i 60% pacjentów było rasy białej, 14% i 12% było rasy czarnej/afroamerykańskiej, a 5% i 17% było rasy żółtej. W obu badaniach 72% pacjentów miało dużą aktywność choroby (wynik w skali SLEDAI 2K ≥ 10). W Badaniach 1. i 2. odpowiednio u 47% i 49% pacjentów choroba miała nasilenie ciężkie (BILAG A) w co najmniej 1 układzie narządów, a u 46% i 47% pacjentów choroba miała nasilenie umiarkowane (BILAG B) w co najmniej 2 układach narządów. Układy narządów najczęściej zajęte przez chorobę (BILAG A lub B przed rozpoczęciem udziału w badaniu) to skóra i błony śluzowe (Badanie 1.: 87%, Badanie 2.: 85%) oraz układ mięśniowo-szkieletowy (Badanie 1.: 89%, Badanie 2.: 88%).

W Badaniu 1. i 2. 90% pacjentów (w obu badaniach) było seropozytywnych pod kątem przeciwciał przeciwnuklearyzujących (*ang. anti-nuclear antibodies, ANA*), a 45% i 44% pacjentów było seropozytywnych pod kątem przeciwciał przeciwko dwuniciowemu kwasowi deoksyrybonukleinowemu (*ang. anti-double-stranded DNA, anti-dsDNA*); u 34% i 40% pacjentów występowało niskie stężenie C3, a u 21% i 26% - niskie stężenie C4.

Do jednocześnie stosowanych leków w ramach terapii standardowej przed rozpoczęciem udziału w badaniu należały kortykosteroidy doustne (Badanie 1.: 83%, Badanie 2.: 81%), leki przeciwmalaryczne (Badanie 1.: 73%, Badanie 2.: 70%) i leki immunosupresyjne (Badanie 1.: 47%, Badanie 2.: 48%; w tym azatiopryna, metotreksat, mykofenolan i mizorybina). U pacjentów przyjmujących OCS (prednizon lub jego odpowiednik) średnia wyjściowa dawka dobową wyniosła 12,3 mg w Badaniu 1. i 10,7 mg w Badaniu 2. W tygodniach 8-40, od pacjentów stosujących wyjściowo OCS w dawce ≥ 10 mg/dobę wymagano stopniowego zmniejszenia dawki OCS do $\leq 7,5$ mg/dobę, chyba, że nastąpiło pogorszenie aktywności choroby.

W przypadku odpowiedzi BICLA i SRI(4) pacjentów, którzy wycofali się z leczenia przed tygodniem 52., uznano za osoby nieodpowiadające na leczenie. W Badaniu 1 i 2 odpowiednio 35 (19%) i 27 (15%) pacjentów otrzymujących anifrolumab oraz 38 (21%) i 52 (29%) pacjentów otrzymujących placebo wycofało się z leczenia przed tygodniem 52.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności u dorosłych z SLE w Badaniu 1. i w Badaniu 2.

	Badanie 1.		Badanie 2.	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Odpowiedź BICLA w tygodniu 52*				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Różnica % (95% CI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3(6,3; 26,3)	
Składowe odpowiedzi BICLA:				
Poprawa w skali BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Brak pogorszenia w skali SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Brak pogorszenia wyniku PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Brak zakończenia leczenia, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Brak stosowania leków objętych ograniczeniami poza wartości progowe dozwolone w protokole, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Odpowiedź SRI-4 w tygodniu 52*				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Różnica % (95% CI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Trwale zmniejszenie dawki OCS *				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Różnica % (95% CI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Częstość zaostrzeń				
Szacunkowa roczna częstość zaostrzeń, (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Szacunkowy stosunek częstości (95% CI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: globalna ocena lekarza; SLEDAI-2K: skala oceny aktywności choroby (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); SRI-4: indeks odpowiedzi SLE (SLE Responder Index).

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardową terapię.

* BICLA i SRI(4) opierają się na estymatach złożonych, w których przerwanie leczenia lub stosowanie leków objętych ograniczeniami stanowi część kryteriów odpowiedzi.

† Pacjentów, którzy zakończyli leczenie lub stosowali leki objęte ograniczeniami przekraczając wartości progowe dozwolone w protokole uznaje się za osoby bez odpowiedzi.

‡ Podgrupa pacjentów z OCS ≥ 10 mg/dobę w punkcie początkowym. Osoby z odpowiedzią definiowano jako pacjentów ze zmniejszeniem dawki OCS do $\leq 7,5$ mg/dobę w tygodniu 40, utrzymującym się do tygodnia 52. łącznie.

Długoterwale przedłużenie badania

Pacjenci, którzy ukończyli Badanie 1 i 2 (badania poprzedzające) do tygodnia 52. łącznie, kwalifikowali się do kontynuacji leczenia w ramach 3-letniego randomizowanego długoterminowego przedłużenia badania (ang. *long-term extension*, LTE) prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci, którzy w Badaniu 1 i 2 otrzymywali anifrolumab w dawce 150 mg lub 300 mg, w badaniu LTE otrzymywali anifrolumab w dawce 300 mg. Pacjenci, którzy w Badaniach 1 i 2 otrzymywali placebo zostali ponownie przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej anifrolumab w dawce 300 mg lub placebo, dzięki czemu w badaniu LTE stosunek leczenia anifrolumabem w dawce 300 mg do placebo wyniósł w przybliżeniu 4:1.

Długoterminową skuteczność leczenia oceniano u pacjentów, którzy otrzymali anifrolumab w dawce 300 mg lub placebo w badaniu poprzedzającym i kontynuowali takie samo leczenie w badaniu LTE (anifrolumab N=257, placebo N=112). Z tej grupy 69% pacjentów otrzymujących anifrolumab (177/257) i 46% pacjentów otrzymujących placebo (52/112) ukończyło łącznie 4 lata czasu trwania leczenia. Po 208 tygodniach średni wynik w skali SLEDAI-2K (SE) wyniósł 3,4 (0,25) i 4,0 (0,46) odpowiednio u pacjentów, którzy otrzymywali anifrolumab (n=140) i u pacjentów otrzymujących placebo (n=44).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dla anifrolumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę anifrolumabu badano u dorosłych pacjentów z SLE po podaniu dawek dożylnych wynoszących od 100 do 1 000 mg, raz na 4 tygodnie oraz u zdrowych ochotników po podaniu dawki pojedynczej.

Anifrolumab charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową w zakresie dawek od 100 mg do 1 000 mg. Parametry farmakokinetyczne opisujące ekspozycję zmniejszały się szybciej, po podaniu dawek mniejszych niż 300 mg co 4 tygodnie (zalecana dawka).

Wchłanianie

Anifrolumab jest podawany we wlewie dożylnym.

Dystrybucja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że szacunkowa objętość dystrybucji anifrolumabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 2,93 l (przy 26,9% zmienności międzysobniczej CV) i 3,3 l u pacjenta o masie ciała 69,1 kg.

Metabolizm

Anifrolumab jest białkiem, dlatego nie przeprowadzono specyficznych badań metabolizmu.

Anifrolumab wydalany jest w mechanizmie związanym z eliminacją białka docelowego IFNAR i na drodze zależnej od układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie, jak się uważa, szeroko rozpowszechnione w organizmie enzymy proteolityczne degradują anifrolumab do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

Ze względu na nasycenie klirensu zależnego od IFNAR1 przy większych dawkach, narażenie zwiększa się bardziej niż proporcjonalnie do dawki.

Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że szacowany typowy klirens układowy (CL) wyniósł 0,193 l/dobę przy 33,0% zmienności międzysobniczej CV. Mediana CL zmniejsza się powoli z czasem i jej spadek po roku leczenia wynosi 8,4%. Po długotrwałych obserwacjach stwierdzono, że klirens anifrolumabu był stabilny w latach leczenia od 2. do 4. włącznie.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że stężenie w surowicy było poniżej poziomu wykrywalności u większości (95%) pacjentów po około 16 tygodniach od przyjęcia ostatniej dawki anifrolumabu, gdy anifrolumab był podawany przez jeden rok.

Szczególne populacje pacjentów

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w klirensie układowym w zależności od wieku, rasy, grupy etnicznej, regionu, płci, statusu ze względu na IFN lub masy ciała pacjentów, które wymagałyby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres od 18 do 69 lat) nie miał wpływu na klirens anifrolumabu; zbiór populacyjnych danych farmakokinetycznych uwzględniał 20 (3%) pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na anifrolumab. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że klirens anifrolumabu był porównywalny u pacjentów z SLE oraz łagodnym ($60\text{--}89\text{ ml/min/1,73 m}^2$) i umiarkowanym obniżeniem eGFR ($30\text{--}59\text{ ml/min/1,73 m}^2$) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\geq 90\text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacjenci z SLE i znacznie obniżonym eGFR lub ze schyłkową niewydolnością nerek ($< 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$) byli wykluczeni z badań klinicznych; anifrolumab nie jest usuwany przez nerki.

Pacjenci z $\text{UPCR} > 2\text{ mg/mg}$ byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że zwiększony stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. *urine protein/creatinine ratio*, UPCR) nie miał istotnego wpływu na klirens anifrolumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na anifrolumab.

Jako przeciwciało monoklonalne z klasy IgG1 anifrolumab jest głównie eliminowany na drodze katabolizmu i nie należy oczekiwać, by podlegał metabolizmowi pod wpływem enzymów wątrobowych, dlatego jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na eliminację anifrolumabu. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wyjściowy poziom biomarkerów czynności wątroby (AlAT i $\text{AspAT} \leq 2,0 \times \text{GGN}$ oraz bilirubina całkowita) nie miał klinicznie istotnego wpływu na klirens anifrolumabu.

Interakcje

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że jednoczesne stosowanie doustnych kortykosteroidów, leków przeciwmalarycznych, leków immunosupresyjnych (w tym azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu i mizorybiny), NLPZ, inhibitorów ACE, inhibitorów reduktazy HMG-CoA nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę anifrolumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Anifrolumab jest przeciwciałem monoklonalnym, dlatego nie przeprowadzono badań działania genotoksycznego i rakotwórczego.

W modelach blokady IFNAR1 u gryzoni obserwowano nasilenie potencjalnego działania rakotwórczego. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest nieznane.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na rozwój

W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzonych na małpach cynomolgus częstość strat zarodka i płodu była zwiększona; częstość występowania tych zdarzeń mieściła się w historycznych wartościach kontrolnych i nie była statystycznie istotna. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Nie obserwowano działania na matkę oraz rozwój pourodzeniowy przy narażeniu stanowiącym maksymalnie 28-krotność narażenia po maksymalnej dawce zalecanej u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD), w oparciu o AUC. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć potencjalnego wpływu anifrolumabu na poczęcie i implantację.

Płodność

Wpływ na płodność samców i samic nie był bezpośrednio oceniany w badaniach na zwierzętach. W trwającym 9 miesięcy badaniu z podaniem dawek wielokrotnych nie obserwowano działań niepożądanych związanych z anifrolumabem na pośrednie parametry płodności samców lub samic, w oparciu o analizę nasienia, fazy spermatogenezy, cykl menstruacyjny, masę narządów i wyniki badań histopatologicznych dotyczących narządów rozrodczych u małp cynomolgus po podaniu dawek skutkujących narażeniem około 58 razy większym od uzyskiwanego po MRHD, na podstawie AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

Lizyny chlorowodorek

Trehaloza dwuwodna

Polisorbat 80

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano, że roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać i nie wstrząsać.

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,0 ml koncentratu w przezroczystej fiolce ze szkła typu I z zatyczką z gumy elastomerowej i szarym zdejmowanym wieczkiem aluminiowym.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Saphnelo jest dostarczany w fiolce zawierającej pojedynczą dawkę. Roztwór do infuzji powinien być przygotowywany i podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki w następujący sposób:

Przygotowanie roztworu

1. Obejrzeć fiolkę sprawdzając, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek i czy roztwór nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy Saphnelo ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.
2. Rozcieńczyć 2,0 ml produktu leczniczego Saphnelo roztwór do infuzji w worku infuzyjnym do objętości 50 ml lub 100 ml używając w tym celu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).
3. Wymieszać roztwór delikatnie odwracając worek. Nie wstrząsać.
4. Wszelkie pozostałości koncentratu w fiolce należy wyrzucić.
5. Zaleca się, by roztwór do infuzji został podany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce (patrz punkt 6.3), należy przed podaniem odczekać aż osiągnie temperaturę pokojową (15°C – 25°C).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje

Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1623/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Saphnelo 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
anifrolumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z 2 ml koncentratu zawiera 300 mg anifrolumabu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, lizyny chlorowodorek, trehaloza dwuwodna, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać i nie wstrząsać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1623/001 1 fiolka

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Saphnelo 300 mg jałowy koncentrat
anifrolumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mL

6. INNE

AstraZeneca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Saphnelo 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji anifrolumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Saphnelo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Saphnelo
3. Jak podawany jest lek Saphnelo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Saphnelo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Saphnelo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Saphnelo

Saphnelo zawiera substancję czynną anifrolumab, ‘przeciwciało monoklonalne’ (rodzaj specjalistycznego białka, które łączy się z określonym celem w organizmie).

W jakim celu stosuje się lek Saphnelo

Lek Saphnelo jest stosowany w leczeniu **tocznia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego** (tocznia rumieniowatego układowego, SLE) u osób dorosłych, u których choroba nie jest dobrze kontrolowana za pomocą standardowej terapii (‘doustnych kortykosteroidów’, ‘leków immunosupresyjnych’ i (lub) ‘leków przeciwmalarycznych’).

Pacjent będzie otrzymywał lek Saphnelo, a także standardowe leczenie stosowane w toczniu.

Toczeń jest chorobą, w której układ zwalczający zakażenia (układ immunologiczny) atakuje swoje własne komórki i tkanki. Powoduje to stan zapalny i uszkodzenie narządów. Choroba może dotyczyć prawie wszystkich narządów ciała, w tym skóry, stawów, nerek, mózgu i innych narządów. Może powodować ból, wysypki, opuchnięcie stawów, gorączkę oraz uczucie dużego zmęczenia lub osłabienia.

Jak działa lek Saphnelo

Osoby z toczniem mają wysoki poziom białek zwanych ‘interferonami typu I’, które pobudzają aktywność układu odpornościowego. Anifrolumab łączy się z celem (receptorem), na który oddziałują te białka, uniemożliwiając im działanie. Blokowanie ich działania może w ten sposób zmniejszyć stan zapalny w organizmie odpowiedzialny za objawy tocznia.

Korzyści ze stosowania leku Saphnelo

Lek Saphnelo może pomóc zmniejszyć aktywność toczenia i liczbę zaostrzeń choroby występujących u pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje leki zwane ‘doustnymi kortykosteroidami’, stosowanie leku Saphnelo może także pozwolić lekarzowi prowadzącemu zmniejszyć dobową dawkę doustnych kortykosteroidów potrzebnych do kontrolowania choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Saphnelo

Kiedy nie stosować leku Saphnelo

- jeśli pacjent ma uczulenie na anifrolumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Saphnelo należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent uważa, że w dowolnym momencie wystąpiła u niego **reakcja alergiczna** na ten lek (patrz niżej punkt „Obserwacja w kierunku oznak ciężkich reakcji alergicznych i zakażeń”).
- jeśli u pacjenta wystąpi zakażenie lub objawy **zakażenia** (patrz niżej punkt „Obserwacja w kierunku oznak ciężkich reakcji alergicznych i zakażeń”).
- jeśli u pacjenta występuje długotrwałe lub nawracające zakażenie.
- jeśli tożen dotyczy nerek lub układu nerwowego.
- jeśli pacjent choruje lub chorował na raka.
- jeśli w ostatnim czasie pacjent otrzymał szczepienie lub planuje się zaszczepić. Nie należy przyjmować pewnego rodzaju szczepionek (szczepionek ‘żywych’ lub ‘żywych atenuowanych’) podczas leczenia tym lekiem.
- jeśli pacjent otrzymuje inny lek biologiczny (taki jak belimumab stosowany w leczeniu toczenia).

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed otrzymaniem leku Saphnelo.

Obserwacja w kierunku oznak ciężkich reakcji alergicznych i zakażeń

Lek Saphnelo może powodować **ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksję)** patrz punkt 4. **Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną**, jeśli pacjent uważa, że może u niego występować ciężka reakcja alergiczna. Objawy mogą obejmować:

- obrzęk twarzy, języka lub ust
- trudności z oddychaniem
- uczucie omdlenia, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia (spowodowane nagłym obniżeniem ciśnienia krwi).

Pacjent może podlegać większemu ryzyku **zakażenia** podczas leczenia lekiem Saphnelo. **Należy jak najszybciej poinformować lekarza lub pielęgniarkę**, jeśli pacjent zauważy u siebie oznaki ewentualnego zakażenia, w tym:

- gorączkę lub objawy grypopodobne
- bóle mięśni
- kaszel lub duszność (mogą to być objawy zakażenia dróg oddechowych, patrz punkt 4)
- uczucie pieczenia podczas oddawania moczu lub częstsze niż zwykle oddawanie moczu
- biegunka lub ból brzucha
- czerwona wysypka skórna, która może powodować ból i pieczenie (może to być objaw półpaśca, patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Saphnelo a inne leki

- Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w ostatnim czasie pacjent otrzymał szczepionkę lub planuje się zaszczepić. Nie należy przyjmować pewnego rodzaju szczepionek podczas stosowania tego leku. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed i podczas leczenia lekiem Saphnelo.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie wiadomo, czy lek Saphnelo może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- **Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Saphnelo należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży** lub uważa, że może być w ciąży. Lekarz zdecyduje, czy pacjentka może otrzymać ten lek.
- **Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę** podczas leczenia tym lekiem **powinna porozmawiać o tym z lekarzem.**
- **Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę** podczas leczenia lekiem Saphnelo, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz porozmawia z pacjentką na temat ewentualnego zakończenia leczenia tym lekiem.

Karmienie piersią

- **Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Saphnelo należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią.** Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka kobiecego. Lekarz porozmawia z pacjentką o tym, czy pacjentka powinna zakończyć leczenie tym lekiem podczas karmienia piersią lub czy powinna przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak podawany jest lek Saphnelo

Lek Saphnelo będzie podawany przez pielęgniarkę lub lekarza.

- Zalecana dawka to 300 mg.
- Lek jest podawany w kroplówce do żyły (infuzji dożyłnej) trwającej 30 minut.
- Lek jest podawany co 4 tygodnie.

W przypadku pominięcia wizyty, na której miał być podany lek Saphnelo, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin nowej wizyty.

Przerwanie stosowania leku Saphnelo

Lekarz zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania tego leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie reakcje alergiczne:

Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja) są niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób). **Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną lub udać się na oddział ratunkowy najbliższego szpitala**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów ciężkiej reakcji alergicznej:

- obrzęk twarzy, języka lub ust
- trudności z oddychaniem
- uczucie omdlenia, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia (z powodu nagłego obniżenia ciśnienia krwi).

Inne działania niepożądane:

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenia nosa lub gardła
- zakażenie w obrębie klatki piersiowej (*zapalenie oskrzeli*).

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenia zatok lub płuc
- półpasiec – czerwona wysypka skórna, która może powodować ból i pieczenie
- reakcje alergiczne (*nadwrażliwość*)
- reakcje na wlew – mogą wystąpić podczas infuzji lub krótko po infuzji; objawy mogą obejmować ból głowy, nudności, wymioty, uczucie dużego zmęczenia lub osłabienia i zawroty głowy.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- ból stawów (*artralgia*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Saphnelo

Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania podano niżej:

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać i nie wstrząsać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Saphnelo

- **Substancją czynną** leku jest anifrolumab. Każda fiolka zawiera 300 mg anifrolumabu.
- **Pozostałe składniki** to histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, lizyny chlorowodorek, trehaloza dwuwodna, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Saphnelo i co zawiera opakowanie

Lek Saphnelo ma postać skoncentrowanego roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego.

Lek Saphnelo jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu poprawienia identyfikowalności należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Produkt leczniczy Saphnelo jest dostarczany w fiolce zawierającej pojedynczą dawkę leku. Roztwór do infuzji powinien być przygotowywany i podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki w następujący sposób:

Przygotowanie roztworu

1. Obejrzeć fiolkę sprawdzając, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek i czy roztwór nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy Saphnelo ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego. Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.
2. Rozcieńczyć 2,0 ml produktu Saphnelo roztwór do infuzji w worku infuzyjnym do objętości 50 ml lub 100 ml używając w tym celu roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

3. Wymieszać roztwór delikatnie odwracając worek. Nie wstrząsać.
4. Wszelkie pozostałości koncentratu w fiolce należy wyrzucić.
5. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, wykazano, że zachowuje on stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Jeśli roztwór po rozcieńczeniu nie zostanie w tym czasie zużyty, należy go wyrzucić.

Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Podanie

1. Zaleca się, by roztwór do infuzji został podany bezpośrednio po przygotowaniu. Jeśli roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce, należy przed podaniem odczekać aż osiągnie temperaturę pokojową (15°C do 25°C).
2. Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie w infuzji trwającej 30 minut przez zestaw do infuzji dożylny z wbudowanym jałowym filtrem o małej zdolności wiązania białek i średnicy porów 0,2 do 15 mikronów lub z filtrem dołączonym do zestawu infuzyjnego.
3. Po zakończeniu wlewu należy przepłukać zestaw do infuzji 25 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby upewnić się, że cały roztwór do infuzji został podany.
4. Nie należy jednocześnie podawać żadnych innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw do infuzji.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących anifrolumabu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące bólu stawów, w tym 11 przypadków bliskiego związku czasowego, zależność przyczynową z anifrolumabem uznaje się za co najmniej możliwą, uwzględniając kolejne 16 przypadków, w których czas do wystąpienia zdarzeń mieścił się w okresie 14 dni. Ponadto, zgłoszono dwa przypadki z dodatnim wynikiem próby ponownego podania leku, w tym przypadek francuski, dla którego związek przyczynowy uznaje się za prawdopodobny. Ogółem, wspomniane przypadki dostarczają wystarczających dowodów na poparcie związku przyczynowego pomiędzy anifrolumabem a bólem stawów. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających anifrolumab powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących anifrolumabu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) anifrolumab pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.