

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Saphnelo 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg anifrolumaba.

Ena viala z 2,0 ml koncentrata vsebuje 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

Anifrolumab je človeško imunoglobulinsko G1 kapa (IgG1 $\kappa$ ) monoklonsko protitelo, pridobljeno v mišjih mielomskih celicah (NS0) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina s pH 5,9.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Saphnelo je indicirano za dodatno zdravljenje odraslih bolnikov, ki imajo kljub standardnemu zdravljenju zmeren do hud, aktiven sistemski eritematozni lupus (SLE – systemic lupus erythematosus) s pozitivnimi avtoprotitelesi.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem SLE.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg v 30-minutni intravenski infuziji na 4 tedne.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi z infundiranjem povezane reakcije, je mogoče pred infuzijo anifrolumaba uporabiti premedikacijo (npr. antihistaminik) (glejte poglavje 4.4).

#### *Izpuščeni odmerki*

Če je načrtovana infuzija izpuščena, je treba zdravilo dati, takoj ko je to mogoče. Med odmerki je treba ohranjati presledek vsaj 14 dni.

#### Posebne populacije

##### *Starejši bolniki (stari $\geq$ 65 let)*

Odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov o bolnikih, starih  $\geq$  65 let, je malo ( $n = 20$ ), podatkov o bolnikih, starejših od 75 let pa ni (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic ni izkušenj (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Saphnelo pri otrocih in mladostnikih (starih < 18 let) še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

za intravensko uporabo

Zdravilo Saphnelo se ne sme dajati kot hiter intravenski odmerek ali kot bolusno injekcijo.

Po razredčenju z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije je treba zdravilo Saphnelo dati v 30-minutni infuziji po intravenski infuzijski liniji, ki vsebuje sterilni 0,2- do 15-mikronski linijski filter z nizko vezavo beljakovin ali dodatni filter.

Če se bolniku pojavi infuzijska reakcija, se hitrost infundiranja lahko upočasni ali pa se infundiranje prekine.

Po infundiranju je treba infuzijski komplet sprati s 25 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injekcije, da bolnik res prejme vso raztopino za infundiranje.

Tega zdravila ne dajajte skupaj po isti infuzijski liniji z nobenim drugim zdravilom.

Za navodila o razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Iz kliničnih študij izključene skupine bolnikov

Sočasno zdravljenje z anifrolumabom in ostalim biološkim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem usmerjenim na B-celice, ni bilo raziskano. Zato zdravljenje z anifrolumabom ni priporočljivo v kombinaciji z biološkim zdravljenjem.

Pri bolnikih s hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja ali s hudim aktivnim lupusnim nefritisom anifrolumab ni raziskan (glejte poglavje 5.1).

#### Preobčutljivost

Po uporabi anifrolumaba so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8).

V 52-tedenskih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli anifrolumab poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z angioedemom).

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi z infundiranjem povezane in/ali preobčutljivostne reakcije, je mogoče pred infuzijo anifrolumab uporabiti premedikacijo (npr. antihistaminik) (glejte poglavje 4.2).

V primeru resne z infundiranjem povezane ali preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) je treba uporabo anifrolumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

### Okužbe

Anifrolumab poveča tveganje za okužbe dihal in herpes zoster (opažali so primere diseminiranega herpesa zostra), glejte poglavje 4.8. Bolniki s SLE, ki prejema tudi imunosupresivna zdravila, imajo lahko večje tveganje za okužbe s herpesom zostrom.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so se tudi pri bolnikih, ki so prejeli anifrolumab, pojavile resne in včasih smrtne okužbe (vključno s pljučnico).

Anifrolumab je treba zaradi mehanizma delovanja previdno uporabljati pri bolnikih s kronično okužbo, anamnezo ponavljajočih se okužb ali znanimi dejavniki tveganja za okužbo. Zdravljenja z anifrolumabom se ne sme uvesti bolnikom s kakršno koli klinično pomembno aktivno okužbo, dokler okužba ne mine ali ni ustrezno zdravljena. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne okužbe. Če se bolniku pojavi takšna okužba, ali če se ne odzove na standardno zdravljenje, ga je treba skrbno spremljati in skrbno razmisliti o prekinitvi anifrolumaba, dokler okužba ne mine.

Študij pri bolnikih z anamnezo primarne imunske pomanjkljivosti niso izvedli.

V klinična preskušanja, nadzorovana s placebom, niso bili vključeni bolniki z anamnezo aktivne ali latentne tuberkuloze, pri katerih ni bilo mogoče potrditi ustreznega ciklusa zdravljenja. Pri bolnikih z nezdravljeno latentno tuberkulozo je treba pred začetkom zdravljenja z anifrolumabom razmisliti o protituberkuloznem zdravljenju. Anifrolumaba se ne sme dajati bolnikom z aktivno tuberkulozo.

### Cepjenja

Podatkov o imunskem odzivu na cepiva ni.

Pred uvedbo zdravljenja je treba razmisliti o dokončanju vseh ustreznih cepljenj v skladu s trenutnimi smernicami za cepljenje. Pri bolnikih, zdravljenih z anifrolumabom, se je treba izogibati sočasni uporabi živih ali oslabljenih cepiv.

### Malignost

Vpliv zdravljenja z anifrolumabom na možen razvoj malignomov ni znan. Študij pri bolnikih z anamnezo malignosti niso izvedli. So pa bili za vključitev v klinična preskušanja pri SLE primerni bolniki s popolnoma kirurško odstranjenimi ali ustrezno zdravljenimi ploščatoceličnimi ali bazalnoceličnimi raki kože ali rakom materničnega vratu.

V 52-tedenskih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, so ne glede na odmerek poročali o malignih novotvorbah (vključno z nemelanomskim kožnim rakom) pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli anifrolumab in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo (za izpostavljenost prilagojeni incidenčni delež [EAIR – exposure-adjusted incidence rate]: 1,2 oziroma 0,7 dogodka na 100 bolnik-let [PY – patient years]). Malignome, razen nemelanomskega kožnega raka, so opažali pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli anifrolumab in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli anifrolumab, sta bila pri več kot enem bolniku opažena karcinom dojke in ploščatocelični karcinom.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za nastanek ali ponoven pojav malignosti je treba individualno pretehtati koristi in tveganje. Previdnost je potrebna pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju bolnikov, pri katerih se pojavi malignost.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ni pričakovati, da bi se anifrolumab presnavljal z jetrnimi encimi ali izločal skozi ledvice.

Med kroničnim vnetjem zvišane ravni določenih citokinov zavirajo nastajanje nekaterih encimov CYP450. Anifrolumab zmerno zavira raven nekaterih citokinov; vpliv na aktivnost CYP450 ni znan. V primeru, da bolnik prejema druga zdravila, ki so substrati CYP z ozkim terapevtskim indeksom in katerih odmerki se individualno prilagaja (npr. varfarin), je priporočljivo terapevtsko spremljanje.

##### Imunski odziv

Sočasna uporaba anifrolumaba s cepivi ni raziskana (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Saphnelo pri nosečnicah je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih niso dale prepričljivih dokazov glede škodljivega vpliva na razmnoževanje in razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Saphnelo ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če morebitna korist upravičuje morebitno tveganje.

##### Dojenje

Ni znano, ali se anifrolumab pri človeku izloča v materino mleko. Anifrolumab so odkrili v mleku samic opic vrste javanski makak (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Saphnelo, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

##### Plodnost

Podatkov o plodnosti pri človeku ni.

Študije na živalih ne kažejo neželenih učinkov anifrolumaba na posredne meritve plodnosti (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Saphnelo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki med zdravljenjem z anifrolumabom so bili okužba zgornjih dihal (34 %), bronhitis (11 %), z infundiranjem povezana reakcija (9,4 %) in herpes zoster (6,1 %). Najpogostejši resen neželen učinek je bil herpes zoster (0,4 %).

### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA (preglednica 1). Znotraj vsakega organskega sistema so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1. Neželeni učinki**

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Prednostni izraz po MedDRA</b>	<b>Pogostnost</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal*	zelo pogosti
	bronhitis*	zelo pogosti
	herpes zoster	pogosti
	okužba dihal*	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti
	anafilaktična reakcija	občasni <sup>§</sup>
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	z infundiranjem povezane reakcije	pogosti

\* Razvrščeni izrazi: okužba zgornjih dihal (vključno z okužbo zgornjih dihal, nazofaringitisom, faringitisom), bronhitis (vključno z bronhitisom, virusnim bronhitisom, traheobronhitisom), okužba dihal (vključno z okužbo dihal, virusno okužbo dihal, bakterijsko okužbo dihal).

<sup>§</sup> Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj in poglavje 4.4.

### Dolgoročna varnost

Bolniki, ki so dokončali preskušnji 1 in 2 (t.i. "feeder" preskušanja) do 52. tedna, so lahko nadaljevali zdravljenje v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem dolgoročnem podaljšanju (DoP) III. faze dodatna 3 leta (glejte poglavje 5.1). V celoti se je dolgoročni varnostni profil anifrolumaba skladal s tistim, ki je bil ugotovljen v 52-tedenskih preskušanjih.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Preobčutljivostne in z infundiranjem povezane reakcije*

Pojavnost preobčutljivostnih reakcij je bila v skupini z anifrolumabom 2,8 % in v skupini s placebom 0,6 %. O vseh preobčutljivostnih reakcijah so poročali med prvimi 6 infundiranjmi. Preobčutljivostne reakcije so bile pretežno blage do zmerne in niso zahtevale prenehanja zdravljenja z anifrolumabom. O eni resni preobčutljivostni neželeni reakciji so poročali pri enem bolniku med prvim infundiranjem; bolnik je še naprej prejemal anifrolumab, s premedikacijo pred infundiranjem.

V programu razvoja pri SLE so o anafilaktični reakciji poročali pri 0,1 % (1/837) bolnikov; pojavila se je po uporabi 150 mg anifrolumaba, bolnika so zdravili in je okreval (glejte poglavje 4.4).

Pojavnost z infundiranjem povezanih reakcij je bila v skupini z anifrolumabom 9,4 % in v skupini s placebom 7,1 %. Z infundiranjem povezane reakcije so bile blage ali zmerne (najpogostejši simptomi so bili glavobol, navzea, bruhanje, utrujenost in omotica); nobena ni bila resna in zaradi nobene ni bilo treba prenehati zdravljenja z anifrolumabom. O reakcijah, povezanih z infundiranjem, so najpogosteje poročali na začetku zdravljenja, pri prvem in drugem infundiranju; pri naslednjih infundiranjih so o takšnih reakcijah poročali redkeje.

#### *Okužbe dihal*

Stopnje poročanja za anifrolumab v primerjavi s placebom, so bile: okužba zgornjih dihal (34,4 % v primerjavi s 23,2 %), bronhitis (10,7 % v primerjavi s 5,2 %) in okužba dihal (3,3 % v primerjavi z 1,5 %). Okužbe pretežno niso bile resne, bile so blage do zmerne in so minile brez prenehanja zdravljenja z anifrolumabom (glejte poglavje 4.4).

#### *Herpes zoster*

V 52-tedenskih kliničnih preskušanjih je bila pojavnost okužb s herpesom zostrom v skupini z anifrolumabom 6,1 % in v skupini s placebom 1,3 % (glejte poglavje 4.4), povprečni čas do pojava je bil 139 dni (razpon: od 2 do 351 dni). Pozneje so se incidenčni deleži v DoP sčasoma zmanjšali.

Okužbe s herpesom zostrom so bile pretežno lokalizirane kožne spremembe, ki so bile blage ali zmerne in so minile brez prenehanja zdravljenja z anifrolumabom. Poročali so o primerih multidermatomske prizadetosti in primerih diseminirane bolezni (vključno s prizadetostjo osrednjega živčnega sistema) (glejte poglavje 4.4).

#### Imunogenost

V preskušanjih III. faze so med zdravljenjem nastala protitelesa proti zdravilu odkrili pri 6 od 352 (1,7 %) bolnikov, ki so med 60-tedenskim obdobjem študije prejeli anifrolumab po priporočeni odmerni shemi.

V DoP III. faze (od 2. do 4. leta zdravljenja) so se med zdravljenjem nastala protitelesa proti zdravilu pojavila pri dodatnih 5 bolnikih, zdravljenih z anifrolumabom.

Zaradi metodoloških omejitev klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih s SLE intravensko uporabili odmerke do 1000 mg, ne da bi se pokazali znaki toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek.

Za preveliko odmerjanje anifrolumaba ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika podporno zdraviti in zagotoviti ustrezno spremljanje, kot je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L04AG11

## Mehanizem delovanja

Anifrolumab je človeško imunoglobulinsko G1 kapa monoklonsko protitelo, ki se z veliko specifičnostjo in afiniteto veže na podenoto 1 interferonskega receptorja tipa I (IFNAR1). Ta vezava zavira signalizacijo IFN tipa I in tako blokira biološko aktivnost IFN tipa I. Anifrolumab povzroči tudi internalizacijo IFNAR1, s čimer na površini celic zmanjša prisotnost IFNAR1, ki je na voljo za sestavo receptorja. Blokada preko receptorjev posredovanega signaliziranja IFN tipa I zavira izražanje genov, odzivnih na IFN, in nadaljnja vnetna in imunološka dogajanja. Zavrtje IFN tipa I blokira diferenciacijo plazmatk, normalizira podskupine perifernih celic T in obnovi ravnovesje med adaptivno in prirojeno imunostjo, ki je pri SLE neregulirana.

## Farmakodinamični učinki

Pri odraslih bolnikih s SLE je anifrolumab v odmerkih  $\geq 300$  mg v intravenski infuziji na 4 tedne dosledno nevtraliziral ( $\geq 80$  %) 21-genski farmakodinamični podpis interferona tipa I v krvi. Ta supresija se je pojavila že 4 tedne po uporabi zdravila in se je med 52-tedenskim obdobjem zdravljenja ali ohranila ali je postala še izrazitejša. Po ukinitvi anifrolumaba na koncu 52-tedenskega zdravljenja se je v kliničnih preskušanjih pri SLE farmakodinamični podpis IFN tipa I v 8 do 12 tednih vrnil na izhodiščno raven.

Anifrolumab v odmerku 150 mg intravensko je na zgodnjih časovnih točkah pokazal  $< 20$  % supresijo genskega podpisa, ki je do konca obdobja zdravljenja dosegla največjo vrednost  $< 60$  %.

Pri bolnikih s SLE in izhodiščno pozitivnimi protitelesi proti dsDNA je zdravljenje s 300 mg anifrolumaba do 52. tedna sčasoma številčno zmanjšalo protitelesa proti dsDNA.

Pri bolnikih z nizko ravno komplementa (C3 in C4) so pri tistih, ki so prejeli anifrolumab, do 52. tedna ugotovili zvišanje ravni komplementa.

## Klinična učinkovitost

Varnost in učinkovitost anifrolumaba so ocenili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah III. faze z 52-tedenskim obdobjem zdravljenja (preskušanje 1 [TULIP 1] in preskušanje 2 [TULIP 2]). SLE so pri bolnikih diagnosticirali po klasifikacijskih merilih ACR (American College of Rheumatology iz leta 1997).

Vsi bolniki so bili stari  $\geq 18$  let, imeli so zmerno do hudo bolezen z oceno SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000)  $\geq 6$  točk, prizadetost organov po oceni BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) in oceno PGA (Physician's Global Assessment)  $\geq 1$  kljub standardnemu zdravljenju SLE, ki je izhodiščno obsegalo eno ali več naslednjih zdravil: peroralne kortikosteroide (PKS), zdravila za zdravljenje malarije in/ali imunosupresivna zdravila. Z izjemo PKS (prednizon ali enakovredno), pri katerih je bilo postopno zmanjševanje del protokola, so bolniki med kliničnimi preskušnji še naprej prejeli svoje obstoječe zdravljenje SLE v stabilnih odmerkih. Bolniki s hudim aktivnim lupusnim nefritisom in bolniki s hudim aktivnim lupusom osrednjega živčevja v preskušanja niso bili vključeni. Uporaba drugih bioloških zdravil in ciklofosfamida med kliničnimi preskušnji ni bila dovoljena. Bolniki, ki so prejeli druga biološka zdravila, so morali pred vključitvijo v raziskavo opraviti obdobje izpiranja, ki je trajalo vsaj 5 razpolovnih časov. Obe študiji sta bili izvedeni v Severni Ameriki, Evropi, Južni Ameriki in Aziji. Bolniki so prejeli anifrolumab ali placebo v intravenski infuziji na 4 tedne.

Preskušanje 1 (N = 457) in preskušanje 2 (N = 362), sta imeli podoben načrt.

V preskušanju 1 je bil primarni opazovani dogodek odziv SRI-4 (SLE Responder Index), opredeljen kot izpolnjevanje vsakega od naslednjih meril po 52. tednih v primerjavi z izhodiščem:

- zmanjšanje SLEDAI-2K od izhodišča za  $\geq 4$  točke;
- noben nov organski sistem ni bil prizadet z oceno 1 ali več BILAG A oziroma 2 ali več BILAG B v primerjavi z izhodiščem;



- brez poslabšanja bolezenske aktivnosti lupusa glede na izhodišče, opredeljeno s povečanjem za  $\geq 0,30$  točke na 3-točkovni vizualni analogni lestvici PGA;
- prepovedana uporaba omejenih zdravil preko vrednosti, ki jih dovoljuje protokol;
- brez prekinitve zdravljenja.

V preskušanju 2 je bil primarni opazovani dogodek odziv po BICLA (British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment) po 52. tednih, opredeljen kot izboljšanje vseh organskih področij, ki so imeli v izhodišču zmerno do hudo aktivnost:

- zmanjšanje vseh izhodiščnih BILAG A na B/C/D in izhodiščnih BILAG B na C/D, in brez poslabšanja BILAG v drugih organskih sistemih, kot je opredeljeno z  $\geq 1$  novim BILAG A ali  $\geq 2$  novima BILAG B;
- brez poslabšanja SLEDAI-2K glede na izhodišče, kjer je poslabšanje opredeljeno s povečanjem za  $> 0$  točk od izhodišča;
- brez poslabšanja bolezenske aktivnosti lupusa glede na izhodišče, kjer je poslabšanje opredeljeno s povečanjem za  $\geq 0,30$  točke na 3-točkovni vizualni analogni lestvici PGA;
- prepovedana uporaba omejenih zdravil preko vrednosti, ki jih dovoljuje protokol;
- brez prekinitve zdravljenja.

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti vključeni v obeh študijah so vključevali vzdrževanje zmanjšanja OCS in letna stopnja poslabšanja. V obeh študijah so vrednotili učinkovitost anifrolumaba v odmerku 300 mg primerjavi s placebom.

Demografski podatki bolnikov so bili v obeh preskušanjih na splošno podobni; v preskušanjih 1 in 2 je bila mediana starost 41,3 in 42,1 leta (razpon: od 18 do 69 let), 4,4 % in 1,7 % bolnikov je bilo starih  $\geq 65$  let, 92 % in 93 % je bilo žensk, 71 % in 60 % belcev, 14 % in 12 % črncev/afroameričanov ter 5 % in 17 % Azijcev. V obeh preskušanjih je imelo 72 % bolnikov zelo aktivno bolezen (ocena SLEDAI-2K  $\geq 10$ ). V preskušanjih 1 oziroma 2 je imelo hudo bolezen (BILAG A) v vsaj 1 organskem sistemu 47 % oziroma 49 % bolnikov, zmerno bolezen (BILAG B) v vsaj 2 organskih sistemih pa 46 % oziroma 47 % bolnikov. Najpogosteje prizadeta organska sistema (izhodiščno BILAG A ali B) sta bila mukokutani (preskušanje 1: 87 %, preskušanje 2: 85 %) in mišično-skeletni (preskušanje 1: 89 %, preskušanje 2: 88 %).

V preskušanjih 1 in 2 je bilo 90 % bolnikov (v obeh preskušanjih) seropozitivnih na protitjedna protitelesa (ANA) ter 45 % in 44 % na protitelesa proti dvoverižni DNA (dsDNA); 34 % in 40 % bolnikov je imelo nizek C3, 21 % in 26 % pa nizek C4.

Sočasna zdravila v okviru standardnega zdravljenja so izhodiščno vključevala peroralne kortikosteroide (preskušanje 1: 83 %, preskušanje 2: 81 %), zdravila za zdravljenje malarije (preskušanje 1: 73 %, preskušanje 2: 70 %) in imunosupresivna zdravila (preskušanje 1: 47 %, preskušanje 2: 48 %, vključno z azatioprinom, metotreksatom, mikofenolatom in mizoribinom). Pri bolnikih, ki so izhodiščno uporabljali PKS (prednizon ali enakovredno), je bil povprečni dnevni odmerek v preskušanju 1 12,3 mg in v preskušanju 2 10,7 mg. Od 8. do 40. tedna so morali bolniki, ki so izhodiščno prejeli  $\geq 10$  mg PKS na dan, odmerek PKS postopoma zmanjšati na  $\leq 7,5$  mg na dan, razen v primeru poslabšanja bolezenske aktivnosti.

Za preverjanje odziva po BICLA in SRI(4), so bolnike, ki so prekinili zdravljenje pred 52. tednom šteli za neodzivne. V preskušanju 1 je 35 bolnikov (19 %) oziroma v preskušanju 2 je 27 bolnikov (15 %), ki so prejeli anifrolumab in 38 (21 %) oziroma 52 (29 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, prenehalo z zdravljenjem pred 52. tednom. Rezultati so prikazani v preglednici 2.

## Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti pri odraslih s SLE v preskušanjih 1 in 2

	preskušanje 1		preskušanje 2	
	anifrolumab 300 mg	placebo	anifrolumab 300 mg	placebo
<b>Odziv po BICLA po 52 tednih*</b>				
Delež odzivnih, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Razlika % (95 % IZ)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
<b>Elementi odziva BICLA:</b>				
Izboljšanje BILAG, n (%)†	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Brez poslabšanja SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Brez poslabšanja PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Brez prenehanja zdravljenja, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Brez uporabe zdravil z restrikcijami, ki bi presegala v protokolu dovoljene meje, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
<b>Odziv SRI-4 po 52 tednih*</b>				
Delež odzivnih, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Razlika % (95 % IZ)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
<b>Trajno zmanjšanje PKS ‡</b>				
Delež odzivnih, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Razlika % (95 % IZ)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
<b>Delež poslabšanj</b>				
Ocena letnega deleža poslabšanj, (95 % IZ)	0,57 (0,43, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Ocena razmerja deležev (95 % IZ)	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.

Vsi bolniki so prejeli standardno zdravljenje.

\* BICLA in SRI(4) temeljita na sestavljeni oceni, kjer je prekinitve zdravljenja ali omejena uporaba zdravil del meril odziva.

† Bolniki, ki so prenehali zdravljenje ali so uporabljali zdravila z restrikcijami preko meje, dovoljene v protokolu, veljajo za neodzivne.

‡ Podskupina bolnikov, ki so izhodiščno prejeli  $\geq 10$  mg PKS na dan. Kot odzivni so bili opredeljeni bolniki z zmanjšanjem PKS na  $\leq 7,5$  mg na dan 40. teden in z ohranitvijo do 52. tedna.

### Dolgoročno podaljšanje

Bolniki, ki so dokončali preskušanja 1 in 2 (t.i. »feeder« preskušanja) do 52. tedna, so lahko nadaljevali zdravljenje v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem 3-letnem DoP. Bolniki, ki so v preskušanjih 1 in 2 prejeli 150 mg ali 300 mg anifrolumaba, so v DoP prejeli 300 mg anifrolumaba. Bolniki, ki so v preskušanjih 1 in 2 prejeli placebo, so bili ponovno randomizirani v razmerju 1:1 ali na 300 mg anifrolumaba ali na placebo, tako da je bilo v DoP razmerje med prejemniki 300 mg anifrolumaba in prejemniki placeba približno 4:1.

Dolgoročno učinkovitost so ocenili pri bolnikih, ki so v t.i. »feeder« preskušanjih prejeli ali 300 mg anifrolumaba ali placebo ter so v DoP nadaljevali enako zdravljenje (anifrolumab N = 257, placebo N = 112). Od teh je 69 % bolnikov, ki so prejeli anifrolumab (177/257), in 46 % bolnikov, ki so prejeli placebo (52/112), dokončalo skupno 4 leta zdravljenja. V 208. tednu je bila povprečna ocena SLEDAI-2K (std. napaka) pri prejemnikih anifrolumaba 3,4 (0,25) (n = 140) in pri prejemnikih placeba 4,0 (0,46) (n = 44).

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z anifrolumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje sistemskega eritematoznega lupusa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko anifrolumaba so raziskali pri odraslih bolnikih s SLE po intravenskih odmerkih od 100 do 1000 mg enkrat na 4 tedne in pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku.

Anifrolumab ima v razponu odmerkov od 100 mg do 1000 mg nelinearno farmakokinetiko. Farmakokinetična izpostavljenost se je ob uporabi odmerkov, manjših od 300 mg na 4 tedne (priporočeni odmerki), zmanjševala hitreje.

### Absorpcija

Anifrolumab se uporablja z intravensko infuzijo.

### Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta ocenjeni centralni oziroma periferni volumen porazdelitve anifrolumaba 2,93 l (s 26,9 % KV interindividualne variabilnosti) oziroma 3,3 l za bolnika s telesno maso 69,1 kg.

### Biotransformacija

Anifrolumab je beljakovina, zato posebnih študij presnove niso izvedli.

Anifrolumab se odstrani po ciljni, z IFNAR posredovani poti izločanja in preko retikuloendotelijskega sistema, kjer je pričakovano, da ga v telesu široko razširjeni proteolitični encimi razgradijo v majhne peptide in posamezne aminokisliline.

### Izločanje

Ker je z IFNAR1 posredovani očistek pri večjih odmerkih zasičen, se izpostavljenost povečuje več kot sorazmerno z odmerkom.

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja je ocenjeni značilni sistemski očistek 0,193 l/dan s 33,0 % KV interindividualne variabilnosti. Mediani očistek se s časoma počasi zmanjšuje in je po 1 letu zdravljenja za 8,4 % manjši. Dolgoročna opazovanja so pokazala, da je očistek anifrolumaba od 2. do 4. leta zdravljenja stabilen.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila koncentracija v serumu pri večini (95 %) bolnikov, ki so prejeli anifrolumab eno leto, približno 16 tednov po zadnjem odmerku anifrolumaba pod mejo zaznave.

### Posebne populacije

Glede na starost, raso, etnično pripadnost, regijo, spol, stanje IFN in telesno maso v sistemskega očistku ni bilo klinično pomembnih razlik, ki bi zahtevale prilagoditev odmerka.

#### *Starejši bolniki (stari $\geq$ 65 let)*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (razpon: od 18 do 69 let) ni vplivala na očistek anifrolumaba; populacijski nabor farmakokinetičnih podatkov je vključeval 20 (3 %) bolnikov, starih  $\geq$  65 let.

### *Okvara ledvic*

Posebnih kliničnih študij za ugotavljanje vpliva okvare ledvic na anifrolumaba niso izvedli. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz je bil očistek anifrolumaba pri bolnikih s SLE z blago ( $60-89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ali zmerno zmanjšano hitrostjo glomerularne filtracije ( $30-59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ( $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Bolniki s SLE s hudo zmanjšano hitrostjo glomerularne filtracije ali s končno odpovedjo ledvic ( $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) niso bili vključeni v klinična preskušanja; anifrolumab se ne izloča skozi ledvice.

Bolniki z UPCR  $> 2 \text{ mg/mg}$  niso bili vključeni v klinična preskušanja. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz povečano razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu (UPCR) ni bistveno vplivalo na očistek anifrolumaba.

### *Okvara jeter*

Posebnih kliničnih študij za ugotavljanje vpliva okvare jeter na anifrolumab niso izvedli.

Anifrolumab je monoklonsko protitelo IgG1 in se kot tak v glavnem odstrani s katabolizmom; tako ni pričakovati, da bi bil podvržen presnovi z jetrnimi encimi. Zato ni verjetno, da bi spremembe delovanja jeter kakor koli vplivale na odstranjevanje anifrolumaba. Na podlagi rezultatov populacijskih farmakokinetičnih analiz izhodiščni označevalci delovanja jeter (ALT in AST  $\leq 2,0 \times \text{ZNM}$  in celokupni bilirubin) nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek anifrolumaba.

### Medsebojna delovanja

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz sočasna uporaba peroralnih kortikosteroidov, zdravil za zdravljenje malarije, imunosupresivnih zdravil (vključno z azatioprinom, metotreksatom, mikofenolatom in mizoribinom), NSPVZ, zaviralcev ACE in zaviralcev reduktaze HMG-CoA nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko anifrolumaba.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Predklinični podatki

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri opicah vrste javanski makak ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Mutagenost in karcinogenost

Anifrolumab je monoklonsko protitelo, zato študij genotoksičnosti in karcinogenosti niso izvedli.

V modelih blokade IFNAR1 na glodalcih so opazili povečan karcinogeni potencial. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

#### *Razvojna toksičnost*

V študiji pred- in postnatalnega razvoja, izvedeni na opicah vrste javanski makak, so ugotovili večjo pojavnost embrio-fetalnih izgub; pojavnost je bila v okviru historičnih kontrolnih vrednosti in ni bila statistično značilna. Pomen teh izsledkov za človeka ni znan. Ob izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC do približno 28-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka, niso opazili nobenih učinkov na materi ali postnatalnih razvojnih učinkov. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izključiti morebitnega učinka anifrolumaba na oploditev in spočetje ter ugnezditev oplojenega jajčeca.

#### *Plodnost*

Vpliva na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso neposredno ocenili. V 9-mesečni študiji ponavljajočih se odmerkov pri opicah vrste javanski makak ob izpostavljenosti, ki je bila na podlagi

AUC približno 58-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka, niso opazili nobenih z anifrolumabom povezanih neželenih učinkov na posredne meritve plodnosti samcev in samic na podlagi analize semena, stopnje spermatogeneze, mesečnega ciklusa, mase organov in histopatoloških ugotovitev v reproduktivnih organih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
lizinijev klorid  
trehaloza dihidrat  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja kompatibilnostnih študij, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

3 leta

#### Razredčena raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in 4 ure pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

#### Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Ne zamrzujte in ne stresajte.

#### Razredčena raztopina za infundiranje

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

2,0 ml koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa I z elastomernim zamaškom in sivo snemno aluminijasto zaporko.

Pakiranje z 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Saphnelo je na voljo v vialah z enim odmerkom. Raztopino za infundiranje mora pripraviti in dati zdravstveni delavec z upoštevanjem naslednjih aseptičnih postopkov:

### Priprava raztopine

1. Vialo je treba pregledati, da v njej ni delcev in da vsebina ni spremenjene barve. Zdravilo Saphnelo je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če opazite, da je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavržite. Viale ne stresajte.
2. 2,0 ml zdravila Saphnelo raztopina za infundiranje razredčite v infuzijski vrečki do 50 ml ali do 100 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije.
3. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
4. Morebiten ostanek koncentrata v viali morate zavreči.
5. Raztopino za infundiranje je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku (glejte poglavje 6.3), pred uporabo pustite, da doseže sobno temperaturo (od 15 °C do 25 °C).

### Odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB  
SE-151 85  
Södertälje  
Švedska

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1623/001

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. februar 2022

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE  
(UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI),  
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland  
21703  
Združene države Amerike

### Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Saphnelo 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
anifrolumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala z 2 ml koncentrata vsebuje 300 mg anifrolumaba (150 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, lizinijev klorid, trehaloza dihidrat, polisorbata 80, voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po razredčenju.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte in ne stresajte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1623/001                      1 viala

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Saphnelo 300 mg sterilni koncentrat  
anifrolumab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2 ml

**6. DRUGI PODATKI**

AstraZeneca

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Saphnelo 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje anifrolumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Predn začnete prejemati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Saphnelo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Saphnelo
3. Kako uporabljati zdravilo Saphnelo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Saphnelo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Saphnelo in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Saphnelo**

Zdravilo Saphnelo vsebuje učinkovino anifrolumab. Anifrolumab je "monoklonsko protiteleso" (posebna beljakovina, ki se v telesu veže na specifično tarčo).

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Saphnelo**

Zdravilo Saphnelo uporabljamo za zdravljenje **zmernega do hudega lupusa** (sistemskega eritematoznega lupusa, SLE) pri odraslih, ki bolezen nimajo dobro obvladane z običajno uporabljanimi zdravili (na primer s peroralnimi kortikosteroidi, imunosupresivnimi zdravili in/ali zdravili proti malariji).

Zdravilo Saphnelo boste prejemali poleg svojih običajnih zdravil za lupus.

Lupus je bolezen, pri kateri telesni sistem, ki sicer deluje za premagovanje okužb (imunski sistem), napade vaše lastne celice in tkiva. Posledici sta vnetje in okvara organov. Ta bolezen lahko prizadene skoraj vsak organ v telesu, med njimi kožo, sklepe, ledvice, možgane in še druge organe. Povzroča lahko bolečine, izpuščaj, otekanje sklepov in zvišano telesno temperaturo ter hudo utrujenost ali šibkost.

##### **Kako deluje zdravilo Saphnelo**

Bolniki z lupusom imajo visoko koncentracijo posebnih beljakovin, t.i. "interferonov tipa I", ki spodbujajo dejavnost imunskega sistema. Anifrolumab se veže na tarčo (receptor), na katero delujejo te beljakovine, in prepreči njihovo delovanje. Takšna preprečitev njihovega delovanja lahko v telesu zmanjša vnetje, ki povzroča znake lupusa.

### **Koristi uporabe zdravila Saphnelo**

Zdravilo Saphnelo lahko pomaga zmanjšati bolezensko aktivnost lupusa in število poslabšanj bolezni, ki se vam pojavljajo. Če jemljete zdravila, imenovana "peroralni kortikosteroidi", lahko uporaba zdravila Saphnelo tudi omogoči, da vam zdravnik zmanjša odmerek peroralnih kortikosteroidov, potreben za obvladovanje lupusa.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Saphnelo**

### **Zdravila Saphnelo ne smete prejeti**

- če ste alergični na anifrolumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Predn boste prejeli zdravilo Saphnelo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:**

- če menite, da ste kadar koli imeli **alergijsko reakcijo** na to zdravilo (glejte spodaj pod naslovom "Bodite pozorni na znake resnih alergijskih reakcij in okužb");
- če dobite kakšno okužbo ali imate simptome **okužbe** (glejte spodaj pod naslovom "Bodite pozorni na znake resnih alergijskih reakcij in okužb");
- če imate kakšno dolgotrajno okužbo ali okužbo, ki se ponavlja;
- če vam lupus prizadene ledvice ali živčevje;
- če imate ali ste imeli raka;
- če ste pred kratkim opravili kakšno imunizacijo (cepljenje) ali jo nameravate opraviti. Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete dobiti določenih vrst cepiv (t.i. "živih" ali "živih oslavljenih" cepiv);
- če prejimate drugo biološko zdravilo (kot je belimumab za zdravljenje lupusa).

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Saphnelo.

### **Bodite pozorni na znake resnih alergijskih reakcij in okužb**

Zdravilo Saphnelo lahko povzroči **resne alergijske reakcije (anafilaksijo)**, glejte poglavje 4, Če sumite, da imate resno alergijsko reakcijo, **morate nemudoma dobiti zdravniško pomoč**. Med znaki so lahko:

- oteklost obraza, jezika ali ust,
- težave z dihanjem,
- občutek omedlevice, vrtoglavica ali omotica (zaradi padca krvnega tlaka).

Med zdravljenjem z zdravilom Saphnelo imate lahko večje tveganje za **okužbo**. **Zdravniku ali medicinski sestri čim prej povejte**, če opazite znake možne okužbe, med drugim:

- zvišano telesno temperaturo ali gripi podobne simptome,
- bolečine v mišicah,
- kašelj ali kratko sapo (to sta lahko znaka okužbe dihal, glejte poglavje 4),
- pekoč občutek pri uriniranju ali pogostejše uriniranje kot po navadi,
- drisko ali bolečine v trebuhu,
- rdeč kožni izpuščaj, ki lahko povzroča bolečine in pekoč občutek (to je lahko znak pasovca, glejte poglavje 4).

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker v tej starostni skupini ni raziskano.

### **Druga zdravila in zdravilo Saphnelo**

- Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.



- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim opravili kakšno cepljenje ali če imate predvideno cepljenje. Med uporabo tega zdravila ne smete dobiti določenih vrst cepiv. Če ste negotovi, se pred in med zdravljenjem z zdravilom Saphnelo posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

#### **Nosečnost**

Ni znano, ali lahko zdravilo Saphnelo škoduje nerojenemu otroku.

- **Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Saphnelo zdravniku povejte, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.** Zdravnik bo presodil, ali lahko prejmete to zdravilo.
- **Če med zdravljenjem s tem zdravilom načrtujete zanositev,** se posvetujte z zdravnikom.
- **Če med zdravljenjem z zdravilom Saphnelo zanosite,** morate obvestiti zdravnika. Z vami se bo pogovoril, ali naj prenehate zdravljenje s tem zdravilom.

#### **Dojenje**

- **Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Saphnelo zdravnika obvestite, če dojite.** Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali naj med obdobjem dojenja prenehate zdravljenje s tem zdravilom, ali pa naj prenehate dojit.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako se uporablja zdravilo Saphnelo**

Zdravilo Saphnelo vam bo dala medicinska sestra ali zdravnik.

- Priporočeni odmerek je 300 mg.
- Daje se v veno z intravensko infuzijo ("kapalno"), ki traja 30 minut.
- Zdravilo boste dobivali na 4 tedne.

**Če izpustite obisk,** na katerem bi morali dobiti zdravilo Saphnelo, čim prej pokličite zdravnika, da se boste dogovorili za nov datum obiska.

### **Končanje zdravljenja z zdravilom Saphnelo**

Zdravnik bo presodil, ali morate prenehati zdravljenje s tem zdravilom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resne alergijske reakcije:**

Resne alergijske reakcije (anafilaksija) so občasne (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov). Če se vam pojavi kateri od naslednjih znakov resne alergijske reakcije, **morate nemudoma dobiti zdravniško pomoč ali iti v najbližjo ambulanto za nujno medicinsko pomoč:**

- oteklost obraza, jezika ali ust,
- težave z dihanjem,
- občutek omedlevice, vrtoglavica ali omotica (zaradi padca krvnega tlaka).

### **Drugi neželeni učinki:**

Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe nosu ali žrela,
- okužba v prsnem košu (*bronhitis*).

**Pogosti** (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- okužbe obnosnih votlin (sinusov) ali pljuč,
- pasovec (*herpes zoster*) – rdeč izpuščaj na koži, ki lahko povzroča bolečine in pekoč občutek,
- alergijske (*preobčutljivostne*) reakcije,
- infuzijske reakcije – pojavijo se lahko med infundiranjem zdravila ali kmalu potem; med simptomi so lahko glavobol, občutek slabosti (*siljenje na bruhanje*), bruhanje, huda utrujenost ali šibkost (*izčrpanost*) in omotica.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Saphnelo**

Za shranjevanje tega zdravila je odgovoren zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Podrobnosti o shranjevanju so:

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Ne zamrzujte in ne stresajte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Saphnelo**

- **Učinkovina** je anifrolumab. Ena viala vsebuje 300 mg anifrolumaba.
- **Druge sestavine** zdravila so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, lizinijev klorid, trehaloza dihidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Saphnelo in vsebina pakiranja**

Zdravilo Saphnelo je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta koncentrirana raztopina.

Zdravilo Saphnelo je na voljo v pakiranjih z 1 vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**Proizvajalec**  
AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Zdravilo Saphnelo je na voljo v vialah z enim odmerkom. Raztopino za infundiranje mora pripraviti in dati zdravstveni delavec z upoštevanjem naslednjih aseptičnih postopkov:

**Priprava raztopine**

1. Vialo je treba pregledati, da v njej ni delcev in da vsebina ni spremenjene barve. Zdravilo Saphnelo je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina. Če opazite, da je raztopina motna, spremenjene barve ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite. Viale ne stresajte.
2. 2,0 ml zdravila Saphnelo raztopina za infundiranje razredčite v infuzijski vrečki do 50 ml ali do 100 ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije.
3. Raztopino premešajte s previdnim obračanjem. Ne stresajte.
4. Morebiten ostanek koncentrata v viali morate zavreči.
5. Ko je zdravilo razredčeno, ga je z mikrobiološkega stališča treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazani za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in za 4 ure pri sobni temperaturi. Če razredčene raztopine v tem času ne uporabite, jo zavrzite.

Če zdravilo ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

**Uporaba**

1. Raztopino za infundiranje je priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Če je raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku, pred uporabo pustite, da doseže sobno temperaturo (od 15 °C do 25 °C).

2. Raztopino za infundiranje dajte intravensko v 30 minutah po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni 0,2- do 15-mikronski linijski filter z nizko vezavo beljakovin ali dodatni filter.
3. Po infundiranju infuzijski komplet sperite s 25 ml 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injekcije; tako zagotovite, da bolnik prejme vso raztopino za infundiranje.
4. Tega zdravila ne dajajte skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski liniji.

#### Odlaganje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.