

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține anifrolumab 150 mg.

Un flacon de concentrat de 2,0 ml conține anifrolumab 300 mg (150 mg/ml).

Anifrolumab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G1 kappa (IgG1κ), produs în celule de mielom de la șoarece (NS0) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-pal, cu pH 5,9.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea LES.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni.

La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab (vezi pct. 4.4).

Doze omise

Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menținut un interval minim de 14 zile între doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Există informații limitate la subiecții cu vârsta ≥ 65 ani ($n=20$); nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta peste 75 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Saphnelo la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Saphnelo nu trebuie administrat ca injecție intravenoasă în bolus.

După diluarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), Saphnelo se administrează sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute printr-o linie de perfuzie intravenoasă care conține un filtru în linie sau un filtru suplimentar steril, cu un grad scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 - 15 microni.

Viteza perfuziei poate fi încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție la perfuzie.

La terminarea perfuziei, setul de perfuzie trebuie spălat cu 25 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se asigura că a fost administrată toată soluția pentru perfuzie.

Nu se administrează în mod concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Grupuri de pacienți excluși din studiile clinice

Anifrolumab nu a fost studiat în asociere cu alte terapii biologice, inclusiv terapii țintite asupra celulelor B. Astfel, tratamentul cu anifrolumab nu este recomandat în asociere cu terapiile biologice.

Anifrolumab nu a fost studiat la pacienții cu lupus activ sever la nivelul sistemului nervos central sau cu nefrită lupică activă severă (vezi pct. 5.1).

Hipersensibilitate

Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, după administrarea anifrolumab (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice cu durata de 52 săptămâni controlate cu placebo, au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate (inclusiv angioedem) la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab.

La pacienții cu antecedente de reacții legate de perfuzie și/sau hipersensibilitate, se poate administra premedicație (de exemplu, un antihistaminic) înainte de perfuzia cu anifrolumab (vezi pct. 4.2).

Dacă apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Infecții

Anifrolumab crește riscul de infecții respiratorii și de herpes zoster (au fost observate cazuri de herpes zoster diseminat), vezi pct. 4.8. Pacienții cu LES care iau, de asemenea, medicamente imunosupresoare pot prezenta un risc mai mare de herpes zoster.

În studiile clinice controlate au apărut infecții grave (inclusiv pneumonie) și uneori letale, inclusiv la pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab.

Din cauza mecanismului de acțiune, anifrolumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu o infecție cronică, cu antecedente de infecții recurente sau cu factori de risc cunoscuți pentru infecții. Tratamentul cu anifrolumab nu trebuie inițiat la pacienții cu orice infecție activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecția nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Pacienții trebuie instruiți să solicite consult medical dacă apar semne sau simptome de infecție semnificativă din punct de vedere clinic. Dacă un pacient dezvoltă o infecție sau nu răspunde la tratamentul standard, acesta trebuie monitorizat îndeaproape și trebuie să fie evaluată cu atenție posibilitatea întreruperii tratamentului cu anifrolumab până la rezolvarea infecției.

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu antecedente de imunodeficiență primară.

Studiile clinice controlate cu placebo au exclus pacienții cu antecedente de tuberculoză (TB) activă sau tuberculoză latentă la care nu a putut fi confirmată o schemă adecvată de tratament. Tratamentul antituberculos (anti-TB) trebuie luat în considerare înainte de inițierea tratamentului cu anifrolumab la pacienții cu TB latentă netratată. Anifrolumab nu trebuie administrat la pacienții cu TB activă.

Imunizare

Nu sunt disponibile date privind răspunsul imun la vaccinuri.

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie avută în vedere finalizarea tuturor imunizărilor corespunzătoare, în conformitate cu ghidurile actuale de imunizare. Utilizarea concomitentă a vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate trebuie evitată la pacienții tratați cu anifrolumab.

Afecțiuni maligne

Impactul tratamentului cu anifrolumab asupra dezvoltării potențiale a tumorilor maligne nu este cunoscut. Nu au fost efectuate studii la pacienții cu antecedente de tumori maligne; cu toate acestea, pacienții cu malignități cutanate scuamoase sau bazocelulare sau cu cancer de col uterin care au fost excizate complet sau tratate în mod adecvat au fost eligibili pentru includerea în studiile clinice în LES.

În studiile clinice cu durata de 52 săptămâni controlate cu placebo, la orice doză, a fost raportată dezvoltarea neoplaziilor (inclusiv cancer cutanat non-melanom) la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a

administrat anifrolumab, comparativ cu 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (rata de incidență ajustată a expunerii [RIAE]: 1,2 cazuri și, respectiv, 0,7 cazuri la 100 de pacienți-ani (PA)). Tumorile maligne, cu excepția cancerelor cutanate non-melanom au fost observate la 0,7% și 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab și, respectiv, placebo. La pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab, carcinomul mamar și carcinomul cu celule scuamoase au fost tumorile maligne observate la mai mult de un pacient.

Trebuie luat în considerare raportul individual beneficiu-risc la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru apariția sau reapariția tumorilor maligne. Se recomandă prudență atunci când este luată în considerare continuarea tratamentului la pacienții care dezvoltă tumori maligne.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Nu se așteaptă ca anifrolumab să fie metabolizat prin implicarea enzimelor hepatice sau să fie eliminat renal.

Formarea unor enzime CYP450 este inhibată de valorile crescute ale anumitor citokine în timpul inflamației cronice. Anifrolumab are un efect modest de reducere a valorilor unor citokine; impactul asupra activității CYP450 nu este cunoscut. La pacienții care sunt tratați cu alte medicamente care sunt substraturi CYP cu un indice terapeutic îngust, la care doza este ajustată individual (de exemplu, warfarină), se recomandă monitorizarea terapeutică.

Răspuns imun

Administrarea concomitentă de anifrolumab cu vaccinuri nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate (mai puțin de 300 de rezultate asociate evenimentelor legate de sarcină) privind utilizarea Saphnelo la femeile gravide.

Studiile la animale nu sunt concludente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (a se vedea pct. 5.3).

Saphnelo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potențial.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă anifrolumab este excretat în laptele uman. Anifrolumab a fost detectat în laptele femelelor de maimuță cynomolgus (vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat.

Trebuie luată o decizie de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Saphnelo, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat reacții adverse ale anifrolumab asupra măsurilor indirecte de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Saphnelo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu anifrolumab au fost infecțiile de tract respirator superior (34%), bronșita (11%), reacțiile legate de administrarea în perfuzie (9,4%) și herpes zoster (6,1%). Cea mai frecventă reacție adversă gravă a fost herpes zoster (0,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate și în datele după punerea pe piață a medicamentului sunt clasificate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, a se vedea Tabelul 1. În cadrul fiecărei clase, termenii preferați sunt prezentați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție de tract respirator superior*	Foarte frecvente
	Bronșită*	Foarte frecvente
	Herpes Zoster	Frecvente
	Infecție de tract respirator*	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	Reacție anafilactică	Mai puțin frecvente [§]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de administrarea în perfuzie	Frecvente

*Termeni grupați: infecție de tract respirator superior (inclusiv infecție de tract respirator superior, rinofaringită, faringită); bronșită (inclusiv bronșită, bronșită virală, traheobronșită); infecție de tract respirator (inclusiv infecție de tract respirator, infecție respiratorie virală, infecție respiratorie bacteriană).

[§] Vezi "Descrierea reacțiilor adverse selectate" de mai jos și secțiunea 4.4.

Siguranța pe termen lung

Pacienții care au finalizat Studiile 1 și 2 (studii anterioare de fază III) până la săptămâna 52 au fost eligibili pentru a continua tratamentul într-un studiu de extensie pe termen lung (ETL) randomizat, cu protocol dublu-orb, controlat cu placebo, pentru încă 3 ani (vezi pct. 5.1). Profilul general de siguranță pe termen lung al anifrolumab a fost în concordanță cu cel observat în studiile cu durată de 52 de săptămâni.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate și reacții legate de administrarea în perfuzie

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate a fost de 2,8% în grupul de tratament cu anifrolumab și de 0,6% în grupul cu administrare de placebo. Toate reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate la primele 6 perfuzii. Reacțiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată și nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab. O reacție adversă gravă de hipersensibilitate a fost raportată la un pacient în timpul primei perfuzii; pacientul a continuat tratamentul cu anifrolumab, cu premedicație administrată pentru perfuziile următoare.

În cadrul programului de dezvoltare pentru indicația LES, a fost raportată o reacție anafilactică la 0,1% (1/837) dintre pacienți; evenimentul a apărut după administrarea anifrolumab în doză de 150 mg, pacientul a fost tratat și s-a recuperat (vezi pct. 4.4).

Incidența reacțiilor legate de administrarea în perfuzie a fost de 9,4% în grupul de tratament cu anifrolumab și de 7,1% în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile legate de administrarea în perfuzie au fost de intensitate ușoară sau moderată (cele mai frecvente simptome au fost cefalee, greață, vărsături, fatigabilitate și amețeli); niciuna dintre reacții nu a fost gravă și niciuna nu a determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab. Reacțiile legate de administrarea în perfuzie au fost raportate cel mai frecvent la începutul tratamentului, la prima și a doua perfuzie, cu mai puține raportări la administrările ulterioare.

Infecții respiratorii

Ratele de raportare pentru anifrolumab, comparativ cu placebo au fost: infecții de tract respirator superior (34,4% comparativ cu 23,2%), bronșită (10,7% comparativ cu 5,2%) și infecții de tract respirator (3,3% comparativ cu 1,5%). Majoritatea infecțiilor nu au fost grave, au avut intensitate ușoară sau moderată și s-au rezolvat fără întreruperea tratamentului cu anifrolumab (vezi pct. 4.4).

Herpes zoster

În studiile clinice cu durată de 52 de săptămâni, incidența infecțiilor de tip herpes zoster a fost de 6,1% în grupul de tratament cu anifrolumab și de 1,3% în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 4.4), iar timpul mediu până la debut a fost de 139 de zile (interval 2 - 351 de zile). Ulterior, în studiul de extensie pe termen lung, ratele de incidență au scăzut în timp.

Infecțiile de tip herpes zoster au fost predominant cu manifestări cutanate, localizate, de intensitate ușoară sau moderată și s-au rezolvat fără întreruperea tratamentului cu anifrolumab. Au fost raportate cazuri cu afectare a mai multor dermatoame și cazuri cu formă diseminată (inclusiv la nivelul sistemului nervos central) (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

În cadrul studiilor de fază III, au fost detectați anticorpi anti-medicament care au apărut în timpul tratamentului la 6 din 352 (1,7%) pacienți tratați cu anifrolumab în dozele recomandate în perioada de studiu de 60 de săptămâni.

În studiul de extensie pe termen lung de fază III (anii 2 până la 4 de tratament), anticorpilor anti-medicament care au apărut în timpul tratamentului au fost detectați la încă 5 pacienți tratați cu anifrolumab.

Din cauza limitărilor metodologice, nu se cunoaște relevanța clinică a acestor rezultate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, doze de până la 1000 mg au fost administrate intravenos la pacienți cu LES, fără a se evidenția toxicități care să limiteze doza.

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu anifrolumab. În cazul apariției supradozajului, pacientului trebuie să i se administreze tratament de susținere, cu monitorizare adecvată, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, anticorpi monoclonali, codul ATC: L04AG11

Mecanism de acțiune

Anifrolumab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G1 kappa, care se leagă de subunitatea 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), cu specificitate și afinitate crescute. Această legare inhibă căile de semnalizare ale IFN de tip I, blocând astfel activitatea biologică a IFN de tip I. Anifrolumab induce, de asemenea, internalizarea IFNAR1, reducând astfel numărul de IFNAR1 de la suprafața celulară disponibili pentru legare. Blocarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I mediată de receptori inhibă expresia genelor responsive la IFN, precum și procesele inflamatorii și imunologice din cascada evenimentelor. Inhibarea IFN de tip I blochează diferențierea plasmocitelor și normalizează subseturile de celule T periferice, restabilind echilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înăscută, care este dereglat în LES.

Efecte farmacodinamice

La pacienții adulți cu LES, administrarea anifrolumab în doze ≥ 300 mg, prin perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni, a demonstrat o neutralizare consistentă ($\geq 80\%$) a semnăturii farmacodinamice (FD) în sânge a interferonului de tip I pentru 21 de gene. Această supresie a apărut încă din primele 4 săptămâni după tratament și a fost fie menținută, fie suprimată în continuare pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni. După întreruperea administrării anifrolumab la sfârșitul perioadei de tratament de 52 de săptămâni în studiile clinice pentru indicația LES, semnătura FD a IFN de tip I în probele de sânge a revenit la valorile inițiale într-o perioadă de 8 până la 12 săptămâni. Anifrolumab 150 mg i.v. a determinat o supresie $< 20\%$ a semnăturii genetice la primele momente de evaluare, care a atins un maxim $< 60\%$ la finalul perioadei de tratament.

La pacienții cu LES cu titru pozitiv de anticorpi anti-ADNdc la momentul inițial, tratamentul cu anifrolumab 300 mg a determinat în timp reducerea numerică a titrului anticorpilor anti-ADNdc, până în săptămâna 52.

La pacienții cu valori scăzute ale complementului (C3 și C4), s-au observat creșteri ale valorilor complementului la pacienții tratați cu anifrolumab până în săptămâna 52.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea anifrolumab au fost evaluate în două studii multicentrice, randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo, de fază III, cu durata de tratament de 52 de săptămâni (Studiul 1 [TULIP 1] și Studiul 2 [TULIP 2]). Pacienții au fost diagnosticați cu LES în conformitate cu criteriile de clasificare ale Colegiului American de Reumatologie (revizuite în 1997).

Toți pacienții aveau vârsta ≥ 18 ani și aveau boală moderată până la severă, cu scorul Indicelui de activitate LES 2000 (SLEDAI-2K) ≥ 6 puncte, cu prezența bolii la nivelul organelor pe baza evaluării

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) și cu scor Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1 , chiar dacă li s-a administrat tratament standard pentru LES în monoterapie sau în orice combinație de corticosteroizi cu administrare orală (CSO), antimalarice și/sau imunosupresoare la momentul inițial. În studiile clinice, cu excepția CSO (prednison sau echivalent) pentru care reducerea treptată a dozei a fost inclusă în protocol, pacienții au continuat să utilizeze tratamentul existent pentru LES, cu dozele stabile. Au fost excluși pacienții care prezentau nefrită lupică activă severă și pacienții cu lupus activ sever la nivelul sistemului nervos central. Utilizarea altor agenți biologici și a ciclofosfamidei nu a fost permisă în studiile clinice. Pacienților care utilizau alte terapii biologice, înainte de înrolare li s-a cerut să parcurgă o perioadă de pauză (*wash-out*), cu o durată de cel puțin 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică. Ambele studii au fost efectuate în America de Nord, Europa, America de Sud și Asia. Pacienților li s-au administrat anifrolumab sau placebo în perfuzie intravenoasă, la interval de 4 săptămâni.

Studiul 1 (N=457) și Studiul 2 (N=362) au avut un protocol similar.

În Studiul 1, criteriul principal de evaluare a fost indicele de răspuns al LES (SRI-4), definit prin îndeplinirea fiecăruia dintre următoarele criterii evaluate în săptămâna 52, comparativ cu momentul inițial:

- Reducere cu ≥ 4 puncte a SLEDAI-2K, comparativ cu valoarea inițială;
- Fără afectarea niciunui alt sistem sau organ, definită prin 1 sau mai multe scoruri BILAG A sau 2 sau mai multe scoruri BILAG B, comparativ cu valoarea inițială;
- Fără agravare a severității bolii față de statusul inițial, definită printr-o creștere $\geq 0,30$ puncte a scorului PGA pe o scală analogă vizuală (SAV) cu 3 puncte;
- Fără utilizare a medicației restricționate peste pragul permis de protocol;
- Fără întrerupere a tratamentului.

În Studiul 2, criteriul principal de evaluare a fost răspunsul BICLA în săptămâna 52, definit prin ameliorare la nivelul tuturor sistemelor și organelor, cu afectare moderată sau severă la momentul inițial:

- Reducere a tuturor scorurilor inițiale BILAG A la B/C/D și a celor BILAG B la C/D și nicio agravare a scorului BILAG la nivelul altor sisteme și organe, definită prin ≥ 1 BILAG A sau ≥ 2 BILAG B;
- Fără agravare față de valoarea inițială a SLEDAI-2K, unde agravarea este definită printr-o creștere >0 puncte comparativ cu valoarea inițială;
- Fără agravare a severității bolii față de statusul inițial, definită printr-o creștere $\geq 0,30$ puncte a scorului PGA pe o scală analogă vizuală (SAV) cu 3 puncte;
- Fără utilizare a medicației restricționate peste pragul permis de protocol;
- Fără întrerupere a tratamentului.

Criteriile secundare de eficacitate incluse în ambele studii au fost menținerea reducerii CSO și rata anuală a puseelor de boală. Ambele studii au evaluat eficacitatea anifrolumab 300 mg, comparativ cu placebo.

Datele demografice ale pacienților au fost, în general, similare în ambele studii; vârsta mediană a fost de 41,3 și 42,1 de ani (interval 18-69), 4,4% și 1,7% aveau vârsta ≥ 65 de ani, 92% și 93% erau femei, 71% și 60% erau caucazieni, 14% și 12% erau negri/afro-americani și 5% și 17% erau asiatici, în Studiul 1 și, respectiv, în Studiul 2. În ambele studii, 72% dintre pacienți au avut activitate ridicată a bolii (scor SLEDAI-2K ≥ 10). În Studiile 1 și, respectiv, 2, 47% și 49% au avut boală severă (BILAG A) în cel puțin 1 sistem sau organ și 46% și 47% dintre pacienți au avut boală moderată (BILAG B) în cel puțin 2 sisteme sau organe. Sistemele și organele cel mai frecvent afectate (BILAG A sau B la momentul inițial) au fost sistemele cutaneo-mucos (Studiul 1: 87%, Studiul 2: 85%) și musculo-scheletic (Studiul 1: 89%, Studiul 2: 88%).

În Studiile 1 și 2, 90% dintre pacienți (din ambele studii) au avut titru pozitiv al anticorpilor antinucleari (ANA), iar 45% și 44% pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar (anti-ADNdc); 34% și 40% dintre pacienți au avut valori scăzute ale C3, iar 21% și 26% au avut valori scăzute ale C4.

Terapia standard concomitentă la momentul inițial a inclus corticosteroizi cu administrare orală (Studiul 1: 83%, Studiul 2: 81%), antimalarice (Studiul 1: 73%, Studiul 2: 70%) și imunosupresoare (Studiul 1: 47%, Studiul 2: 48%; inclusiv azatioprină, metotrexat, micofenolat și mizoribină). Pentru acei pacienți care luau CSO (prednison sau echivalent) la momentul inițial, doza zilnică medie a fost de 12,3 mg în Studiul 1 și de 10,7 mg în Studiul 2. În decursul Săptămânilor 8-40, la pacienții cu o doză inițială de CSO ≥ 10 mg/zi a fost necesară reducerea dozei de CSO la $\leq 7,5$ mg/zi, cu excepția cazurilor cu agravarea activității bolii.

Pentru răspunsul pe baza BICLA și SRI(4), pacienții care au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 52 au fost considerați non-respondenți. În Studiul 1 și, respectiv, Studiul 2, 35 (19%) și 27 (15%) dintre pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab, respectiv 38 (21%) și 52 (29%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, au întrerupt tratamentul înainte de săptămâna 52. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Rezultatele de eficacitate la pacienții adulți cu LES din Studiul 1 și Studiul 2

	Studiul 1		Studiul 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Răspunsul BICLA în Săptămâna 52*				
Rata de răspuns, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Diferența % (Î 95%)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
Componentele răspunsului BICLA:				
Îmbunătățirea BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Fără agravarea SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Fără agravarea PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Fără întreruperea tratamentului, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Fără utilizarea medicației restricționate peste pragul permis de protocol, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Răspunsul SRI-4 în Săptămâna 52*				
Rata de răspuns, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Diferență % (Î 95%)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Reducerea susținută a CSO ‡				
Rata de răspuns, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Diferență % (Î 95%)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Rata episoadelor acute				
Estimarea ratei anuale a acutizărilor, (Î 95%)	0,57 (0,43, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Estimarea raportului ratelor (Î 95%)	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: Indicele de răspuns al LES.

Toți pacienții au utilizat terapie standard.

* BICLA și SRI-4 sunt criterii compuse, întreruperea tratamentului și limitarea utilizării medicației fiind parte din criteriile de răspuns.

† Pacienții care au întrerupt tratamentul sau au utilizat medicamente restricționate peste pragul permis de protocol au fost considerați non-respondenți.

‡ Subgrup de pacienți cu CSO ≥ 10 mg/zi la momentul inițial. Respondenții au fost definiți ca pacienții cu reducerea dozei CSO la $\leq 7,5$ mg/zi în săptămâna 40, menținută până în săptămâna 52.

Extensie pe termen lung

Pacienții care au finalizat Studiile 1 și 2 (studii anterioare) până la săptămâna 52 au fost eligibili pentru a continua tratamentul într-un studiu de extensie pe termen lung, de 3 ani, randomizat, cu protocol dublu-orb, controlat cu placebo. Pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab, fie 150 mg sau 300 mg, în Studiile 1 și 2, au continuat tratamentul cu anifrolumab 300 mg în studiul de extensie. Pacienții cărora li s-a administrat placebo în Studiile 1 și 2 au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie anifrolumab 300 mg, fie placebo, rezultând un raport anifrolumab 300 mg: placebo de aproximativ 4:1 în studiul de extensie.

Eficacitatea pe termen lung a fost evaluată la pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab 300 mg sau placebo într-unul din studiile anterioare și care au continuat să utilizeze același tratament în studiul de extensie pe termen lung (anifrolumab N=257; placebo N=112). Dintre aceștia, 69% dintre pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab (177/257) și 46% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (52/112) au finalizat un total de 4 ani de tratament. În săptămâna 208, scorul mediu SLEDAI-2K (SE) a fost de 3,4 (0,25) la pacienții cărora li s-a administrat anifrolumab (n=140) și de 4,0 (0,46) la pacienții cărora li s-a administrat placebo (n=44).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu anifrolumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul lupusului eritematos sistemic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) anifrolumab a fost studiată la pacienți adulți cu LES după administrarea intravenoasă a unor doze cuprinse între 100 și 1000 mg, la interval de 4 săptămâni și la voluntari sănătoși după o singură doză.

Anifrolumab prezintă o FC nonliniară în intervalul de doze de la 100 mg la 1000 mg. Expunerea FC a scăzut mai rapid la doze mai mici de 300 mg administrate la interval de 4 săptămâni (doza recomandată).

Absorbție

Anifrolumab este administrat prin perfuzie intravenoasă.

Distribuție

Conform analizei farmacocinetice populaționale, volumele de distribuție centrală și periferică estimate pentru anifrolumab au fost de 2,93 l (cu variabilitatea interindividuală de 26,9% CV) și, respectiv, 3,3 l, pentru un pacient cu greutatea de 69,1 kg.

Metabolizare

Anifrolumab este o proteină, prin urmare nu au fost efectuate studii specifice de metabolizare.

Anifrolumab este eliminat prin calea de eliminare mediată de IFNAR țintă și prin sistemul reticuloendotelial, unde se așteaptă ca anifrolumab să fie degradat în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi individuali de enzimele proteolitice care sunt larg răspândite în organism.

Eliminare

Din cauza saturației clearance-ului mediat de IFNAR1 la doze mai mari, creșterea expunerii este mai mare decât direct proporțional cu doza.

Conform modelului pentru analiza de FC populațională, clearance-ul sistemic tipic (Cl) estimat a fost 0,193 l/zi, cu o variabilitate inter-individuală de 33,0% CV. Cl median scade lent în timp, cu o reducere de 8,4% după 1 an de tratament. În urma observațiilor pe termen lung, s-a constatat că clearance-ul anifrolumab s-a menținut constant în anii 2 până la 4 de tratament.

Conform analizei de FC populaționale, concentrațiile serice au fost sub nivelul de detectare la majoritatea pacienților (95%) la aproximativ 16 săptămâni după ultima doză de anifrolumab, atunci când anifrolumab a fost administrat pe o perioadă de un an.

Grupe speciale de pacienți

Nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere clinic în ceea ce privește clearance-ul sistemic în funcție de vârstă, rasă, etnie, regiune, sex, status IFN sau greutate corporală care să necesite ajustarea dozei.

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Conform analizei de FC populațională, vârsta (intervalul 18 - 69 de ani) nu a influențat clearance-ul anifrolumab; setul de date pentru FC populațională a inclus 20 de pacienți (3%) cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru a investiga efectul insuficienței renale asupra anifrolumab. Conform analizei de FC populațională, clearance-ul anifrolumab a fost comparabil la pacienții cu LES, cu o reducere ușoară (60-89 ml/minut/1,73 m²) și moderată a valorilor RFG_e (30-59 ml/minut/1,73 m²) și la pacienții cu funcție renală normală (≥ 90 ml/minut/1,73 m²). Pacienții cu LES cu scădere severă a valorilor RFG_e sau cu boală renală în stadiu terminal (< 30 ml/minut/1,73 m²) au fost excluși din studiile clinice; anifrolumab nu este eliminat pe cale renală.

Pacienții cu UPCR > 2 mg/mg au fost excluși din studiile clinice. Conform analizei FC populaționale creșterea raportului proteină/creatinină din urină (UPCR) nu a afectat semnificativ clearance-ul anifrolumab.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru a investiga efectul insuficienței hepatice asupra anifrolumab.

Fiind un anticorp monoclonal IgG1, anifrolumab este eliminat în principal prin catabolism și nu este de așteptat să fie metabolizat prin intermediul enzimelor hepatice, fiind puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă vreun efect asupra eliminării anifrolumab. Conform analizei farmacocinetice populaționale, valorile inițiale ale biomarkerilor funcției hepatice (ALT și AST $\leq 2,0 \times$ LSVN și bilirubina totală) nu au avut niciun efect clinic relevant asupra eliminării anifrolumabului.

Interacțiuni

Conform analizei FC populaționale, utilizarea concomitentă de corticosteroizi cu administrare orală, antimalarice, imunosupresoare (inclusiv azatioprină, metotrexat, micofenolat și mizoribină), AINS, inhibitori ai ECA, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, nu a influențat semnificativ FC anifrolumab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Date non-clinice

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate la maimuțele cynomolgus.

Mutagenitate și carcinogeneză

Anifrolumab este un anticorp monoclonal, prin urmare nu au fost efectuate studii de genotoxicitate și carcinogenitate.

Pe modelele la rozătoare privind blocarea IFNAR1, s-a observat un potențial carcinogen crescut. Relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Toxicitatea asupra dezvoltării

Într-un studiu care a evaluat dezvoltarea pre- și postnatală, efectuat la maimuțele cynomolgus, s-a înregistrat o incidență crescută a avorturilor embrio-fetale; incidența acestor observații a fost în intervalul valorilor istorice de control și nu a fost semnificativă statistic. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. Nu au fost observate efecte la femele sau asupra dezvoltării postnatale pentru expuneri de până la aproximativ 28 de ori expunerea determinată de administrarea dozei maxime recomandate la om (MRHD), pe baza ASC. Pe baza datelor disponibile, nu poate fi exclus un efect potențial al anifrolumab asupra concepției și implantării.

Fertilitate

Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate direct în studiile la animale. În studiul cu doză repetată, pe o durată de 9 luni, nu au existat efecte adverse asociate anifrolumab asupra evaluărilor indirecte ale fertilității masculine sau feminine, pe baza analizei materialului seminal, stadiului spermatogenezei, ciclului menstrual, greutateii organelor și a rezultatelor histopatologice la nivelul organelor de reproducere, la maimuțele cynomolgus, la o doză de aproximativ 58 de ori mai mare decât MRHD, pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Clorhidrat de lizină
Trehaloză dihidrat
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani.

Soluție diluată pentru perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2°C - 8°C și timp de 4 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. În cazul în care nu este utilizat imediat, perioada de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C - 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon sigilat

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela sau agita.

Soluție diluată pentru perfuzie

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,0 ml de concentrat într-un flacon din sticlă transparentă de tip I, cu dop elastomeric și sigiliu din aluminiu gri cu capac detașabil.

Mărimea de ambalaj este de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Saphnelo este furnizat în flacon cu doză unică. Soluția pentru perfuzie trebuie preparată și administrată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, după cum urmează:

Prepararea soluției

1. Se inspectează vizual flaconul, pentru a observa dacă există particule sau modificări de culoare. Saphnelo este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-pal. A se elimina flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. A nu se agita flaconul.
2. Se diluează 2,0 ml de soluție Saphnelo pentru perfuzie într-o pungă de perfuzie cu o capacitate de până la 50 ml sau 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
3. Se amestecă soluția prin răsturnare ușoară. A nu se agita.
4. Orice cantitate de concentrat rămasă în flacon trebuie eliminată.
5. Se recomandă ca soluția pentru perfuzie să fie administrată imediat după preparare. Dacă soluția pentru perfuzie a fost păstrată la frigider (vezi pct. 6.3), trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (15°C - 25°C) înainte de administrare.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1623/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE
ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
anifrolumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 2 ml de concentrat conține anifrolumab 300 mg (150 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, clorhidrat de lizină, trehaloză dihidrat, polisorbitat 80, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela sau agita.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1623/001

1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Saphnelo 300 mg concentrat steril
anifrolumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU PACIENT

Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă anifrolumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Saphnelo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Saphnelo
3. Cum se utilizează Saphnelo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Saphnelo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Saphnelo și pentru ce se utilizează

Ce este Saphnelo

Saphnelo conține substanța activă anifrolumab, un „anticorp monoclonal” (un tip de proteină specializată care se atașează la o anumită țintă din organism).

Pentru ce se utilizează Saphnelo

Saphnelo se utilizează pentru tratamentul **lupusului moderat până la sever** (lupus eritematos sistemic, LES) la adulții a căror boală nu este bine controlată de terapiile standard („corticosteroizi orali”, „imunosupresoare” și/sau „antimalarice”).

Vi se va administra Saphnelo, precum și tratamentul dumneavoastră standard pentru lupus.

Lupusul este o boală în care sistemul care luptă împotriva infecțiilor (sistemul imunitar) vă atacă propriile celule și țesuturi. Acest lucru cauzează inflamații și leziuni ale organelor. Poate afecta aproape orice organ din corp, inclusiv pielea, articulațiile, rinichii, creierul și alte organe. Poate provoca dureri, erupții pe piele, umflături la nivelul articulațiilor, febră și vă poate face să vă simțiți foarte obosit sau slăbit.

Cum acționează Saphnelo

Persoanele cu lupus au valori crescute ale unor proteine numite „interferoni de tip I” care stimulează activitatea sistemului imunitar. Anifrolumab se atașează pe o țintă (receptor) asupra căreia acționează aceste proteine, împiedicându-le să acționeze. Blocarea acțiunii lor în acest mod poate reduce inflamația din corpul dumneavoastră care provoacă semnele lupusului.

Beneficiile utilizării Saphnelo

Saphnelo poate contribui la reducerea activității lupusului și la reducerea numărului de episoade acute

de lupus pe care le aveți. Dacă luați medicamente numite „corticosteroizi orali”, utilizarea Saphnelo poate permite, de asemenea, medicului dumneavoastră să vă reducă doza zilnică de corticosteroizi orali necesară pentru a vă ajuta să controlați lupusul.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Saphnelo

Nu trebuie să vi se administreze Saphnelo

- dacă sunteți alergic la anifrolumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Saphnelo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- dacă credeți că ați avut oricând o **reacție alergică** la acest medicament (vezi mai jos la „Atenție la semnele de reacții alergice grave și infecții”).
- dacă faceți o infecție sau aveți simptome de **infecție** (vezi mai jos la „Atenție la semnele de reacții alergice grave și infecții”).
- dacă aveți o infecție pe termen lung sau dacă aveți o infecție care revine în mod constant.
- dacă lupusul vă afectează rinichii sau sistemul nervos.
- dacă aveți sau ați avut cancer.
- dacă ați făcut recent o imunizare (vaccin) sau intenționați să faceți una. Nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri (vaccinuri „vii” sau „vii atenuate”) în timp ce urmați tratament cu acest medicament.
- dacă vi se administrează un alt medicament biologic (cum este belimumab pentru lupusul dumneavoastră).

În cazul în care nu sunteți sigur dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Saphnelo.

Atenție la semnele de reacții alergice grave și infecții

Saphnelo poate provoca **reacții alergice grave (anafilaxie)**, vezi punctul 4. **Solicitați imediat asistență medicală** dacă credeți că ați putea avea o reacție alergică gravă. Semnele pot include:

- umflare a feței, limbii sau gurii
- dificultăți la respirație
- senzație de leșin, amețeală sau stare confuzională (din cauza scăderii marcate a tensiunii arteriale).

Este posibil să fiți mai expus riscului de a face o **infecție** atunci când sunteți tratat cu Saphnelo.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai curând posibil dacă observați semnele oricărei posibile infecții, inclusiv:

- febră sau simptome asemănătoare gripei
- dureri musculare
- tuse sau senzație de lipsă de aer (acestea pot fi semne ale unei infecții a căilor respiratorii, vezi punctul 4)
- senzație de arsură la urinare sau urinare mai frecventă decât de obicei
- diaree sau dureri de stomac
- erupție pe piele, cu înroșire a pielii, care poate provoca durere și senzație de arsură (acesta poate fi un semn de herpes zoster, vezi punctul 4).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani, deoarece nu a

fost studiat la această grupă de vârstă.

Saphnelo împreună cu alte medicamente

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Nu trebuie să vi se administreze anumite tipuri de vaccinuri în timp ce utilizați acest medicament. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte și în timpul tratamentului cu Saphnelo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu se știe dacă Saphnelo poate dăuna copilului nenăscut.

- **Înainte de a începe tratamentul cu Saphnelo, spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă** sau credeți că ați putea fi gravidă. Medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra acest medicament.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă** în timpul tratamentului cu acest medicament.
- **Dacă rămâneți gravidă** în timpul tratamentului cu Saphnelo, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu acest medicament.

Alăptarea

- **Înainte de a începe tratamentul cu Saphnelo, spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.** Nu se știe dacă acest medicament trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu acest medicament în timp ce alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum se utilizează Saphnelo

O asistentă sau un medic vă va administra Saphnelo.

- Doza recomandată este de 300 mg.
- Se administrează prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) pe parcursul a 30 de minute.
- Se administrează la interval de 4 săptămâni.

Dacă lipșiți de la o programare pentru a vi se administra Saphnelo, sunați-l pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil pentru a face o altă programare.

Întreruperea tratamentului cu Saphnelo

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să întrerupeți tratamentul cu acest medicament.

Dacă aveți întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice grave:

Reacțiile alergice grave (anafilaxie) sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane). **Solicitați imediat asistență medicală sau mergeți la cea mai apropiată unitate de primiri urgente** dacă prezentați oricare dintre următoarele semne de reacție alergică gravă:

- umflare a feței, limbii sau gurii
- dificultăți la respirație
- senzație de leșin, amețală sau stare confuzională (din cauza scăderii marcate a tensiunii arteriale).

Alte reacții adverse:

Anunțați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții ale nasului sau ale gâtului
- infecție la nivelul pieptului (*bronșită*)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții ale sinusurilor sau ale plămânilor
- zoster (*herpes zoster*) - o erupție pe piele, cu înroșire a pielii, care poate provoca durere și senzație de arsură
- reacții alergice (*hipersensibilitate*)
- reacții la administrarea perfuziei - pot apărea în momentul administrării perfuziei sau la scurt timp după; simptomele pot include dureri de cap, greață (*senzație de rău*), vărsături (*stare de rău*), senzație de oboseală sau slăbiciune (*fatigabilitate*) și senzație de amețală

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

- durere articulară (*artralgie*)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Saphnelo

Medicul, asistenta medicală sau farmacistul este responsabil pentru păstrarea acestui medicament. Detaliile pentru păstrare sunt următoarele:

- Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este menționată pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela și a nu se agita.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Saphnelo**

- **Substanța activă** este anifrolumab. Fiecare flacon conține anifrolumab 300 mg.
- **Celelalte componente** sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, clorhidrat de lizină, trehaloză dihidrat, polisorbato 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Saphnelo și conținutul ambalajului

Saphnelo se prezintă sub formă de soluție concentrată limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-pal.

Saphnelo este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Saphnelo este disponibil în flacon cu doză unică. Soluția pentru perfuzie trebuie preparată și administrată de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică, după cum urmează:

Prepararea soluției

1. Inspectați vizual flaconul pentru a observa dacă există particule sau dacă soluția prezintă modificări de culoare. Saphnelo este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-pal. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, are modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. Nu agitați flaconul.

2. Diluați 2,0 ml de soluție Saphnelo pentru perfuzie într-o pungă de perfuzie cu o capacitate de până la 50 ml sau 100 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
3. Amestecați soluția prin răsturnare ușoară. Nu agitați.
4. Orice cantitate de concentrat rămasă în flacon trebuie aruncată.
5. Din punct de vedere microbiologic, odată diluat, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2°C - 8°C sau timp de 4 ore la temperatura camerei. Aruncați soluția diluată dacă nu este utilizată în acest interval de timp.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Administrare

1. Se recomandă ca soluția pentru perfuzie să fie administrată imediat după preparare. Dacă soluția pentru perfuzie a fost depozitată la frigider, lăsați-o să ajungă la temperatura camerei (15°C - 25°C) înainte de administrare.
2. Administrați soluția pentru perfuzie pe cale intravenoasă în decurs de 30 de minute printr-o linie intravenoasă care conține un filtru în linie sau un filtru suplimentar steril, cu un grad scăzut de legare a proteinelor, de 0,2 - 15 microni.
3. La terminarea perfuziei, spălați setul de perfuzie cu 25 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a vă asigura că toată soluția pentru perfuzie a fost administrată.
4. Nu administrați concomitent alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI(AUTORIZAȚIILOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Pe baza Raportului de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) asupra rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru anifrolumab, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile după punerea pe piață cu privire la artralgie, inclusiv 11 cazuri cu o relație temporală strânsă, relația de cauzalitate cu anifrolumab se consideră cel puțin posibilă și alte 16 cazuri cu o perioadă de debut de până la 14 zile. În plus, au fost raportate două cazuri privind reapariția după reluarea administrării (*“positive rechallenge”*), inclusiv cazul declanșator din Franța pentru care o relație de cauzalitate este considerată probabilă. Împreună, aceste cazuri oferă dovezi suficiente pentru a susține o relație de cauzalitate între anifrolumab și artralgie. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin anifrolumab trebuie modificate în consecință.

După ce a revizuit recomandarea PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale PRAC și cu motivele pentru recomandare.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru anifrolumab, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) anifrolumab este neschimbat ca urmare a modificărilor informațiilor despre medicament propuse.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de punere pe piață.