

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Saphnelo 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje anifrolumabum 150 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 2,0 ml koncentrátu obsahuje anifrolumabum 300 mg (150 mg/ml).

Anifrolumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa (IgG1κ) produkovaná v myelomových buňkách myši (NS0) technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok, pH 5,9.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Saphnelo je indikován jako přídatná terapie k léčbě dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivitou autoprotilátek i přes standardní terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s léčbou SLE.

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg, podávaná intravenózní infuzí po dobu 30 minut, každé 4 týdny.

U pacientů s anamnézou reakcí souvisejících s infuzí lze před infuzí anifrolumabu podat premedikaci (např. antihistaminikum) (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání plánované infuze, léčba má být podána co nejdříve. Minimální interval udržovaný mezi dávkami má být 14 dní.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Není nutná žádná úprava dávky. U pacientů ve věku ≥ 65 let (n=20) jsou k dispozici pouze omezené údaje; u pacientů ve věku nad 75 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná žádná úprava dávky. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Saphnelo u dětí a dospívajících (ve věku < 18 let) nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Saphnelo nesmí být podáván jako intravenózní tlaková infuze (push) nebo bolusová injekce.

Po zředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) se Saphnelo podává formou infuze po dobu 30 minut intravenózní infuzní linkou obsahující sterilní in-line nebo přídavný filtr o velikosti pórů 0,2 až 15 mikronů s nízkou vazbou proteinů.

Rychlost infuze může být zpomalena nebo přerušena, pokud se u pacienta vyvine infuzní reakce.

Po dokončení infuze má být infuzní set propláchnut 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby bylo zajištěno podání celého infuzního roztoku.

Nepodávejte současně stejnou infuzní linkou jiné léčivé přípravky.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Skupiny pacientů vyloučené z klinických studií

Anifrolumab nebyl studován v kombinaci s jinými biologickými terapiemi, včetně léčby cílené na B-buňky. Proto se léčba anifrolumabem v kombinaci s biologickou léčbou nedoporučuje.

Anifrolumab nebyl studován u pacientů s těžkým aktivním lupusem postihujícím centrální nervový systém nebo těžkou aktivní lupusovou nefritidou (viz bod 5.1).

Hypersenzitivita

Po podání anifrolumabu byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.8).

V 52týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích byly závažné hypersenzitivní reakce (včetně angioedému) hlášeny u 0,6 % pacientů používajících anifrolumab.

U pacientů s anamnézou reakcí souvisejících s infuzí a/nebo hypersenzitivitou lze před infuzí anifrolumabu podat premedikaci (např. antihistaminikum) (viz bod 4.2).

Pokud dojde k závažné reakci související s infuzí nebo hypersenzitivní reakci (např. anafylaxe), podávání anifrolumabu musí být okamžitě přerušeno a má být zahájena příslušná léčba.

Infekce

Anifrolumab zvyšuje riziko respiračních infekcí a infekcí herpes zoster (byly pozorovány případy diseminovaného onemocnění herpes zoster), viz bod 4.8. U pacientů se SLE, kteří také užívají imunosupresiva, může být vyšší riziko infekcí herpes zoster.

V kontrolovaných klinických studiích se vyskytly závažné a někdy fatální infekce (včetně pneumonie), a to i u pacientů dostávajících anifrolumab.

Vzhledem k mechanismu účinku má být anifrolumab používán s opatrností u pacientů s chronickou infekcí, anamnézou rekurentních infekcí nebo známými rizikovými faktory infekce. Léčba anifrolumabem nemá být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce nevymizí nebo nebude adekvátně léčena. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné infekce. Pokud se u pacienta objeví infekce nebo nereaguje na standardní léčbu, má být pečlivě sledován a je třeba pečlivě zvážit přerušení léčby anifrolumabem, dokud infekce nevymizí.

Studie u pacientů s anamnézou primární imunodeficience nebyly provedeny.

Z placebem kontrolovaných klinických studií byli vyloučeni pacienti s anamnézou aktivní TBC nebo latentní TBC, u nichž nebyl adekvátní průběh léčby potvrzen. U pacientů s neléčenou latentní TBC je třeba před zahájením léčby anifrolumabem zvážit antituberkulózní léčbu (anti-TB). Anifrolumab se nemá podávat pacientům s aktivní TBC.

Imunizace

Nejsou dostupné žádné údaje o imunitní odpovědi na vakcíny.

Před zahájením terapie má být zváženo dokončení všech vhodných očkování podle současných doporučení. U pacientů léčených anifrolumabem je třeba se vyvarovat současnému použití živých a oslabených vakcín.

Malignity

Vliv léčby anifrolumabem na potenciální vývoj malignit není znám. Studie u pacientů s anamnézou malignity nebyly provedeny; do klinického hodnocení SLE však byly zařazeny pacientky se spinocelulárním nebo bazocelulárním karcinomem kůže a karcinomem děložního čípku, který byl plně odstraněn nebo adekvátně léčen.

V 52týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích byl při jakékoli dávce hlášen maligní novotvar (včetně nemelanomových karcinomů kůže) u 1,2 % pacientů používajících anifrolumab ve srovnání s 0,6 % pacientů užívajících placebo (míra výskytu upravená podle expozice [EAIR]: 1,2 a 0,7 událostí na 100 pacientoroků (PY), v daném pořadí). Malignity vylučující nemelanomové karcinomy kůže byly pozorovány u 0,7 % pacientů používajících anifrolumab a 0,6 % pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených anifrolumabem byly karcinom prsu a spinocelulární karcinom malignitami pozorovány u více než jednoho pacienta.

U pacientů se známými rizikovými faktory pro rozvoj nebo recidivu malignity je třeba zvážit individuální prospěch léčby oproti riziku. Opatrnosti je třeba při zvažování pokračování v léčbě u pacientů, u nichž se objeví malignita.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Nepředpokládá se, že by se anifrolumab metabolizoval jaterními enzymy nebo se vylučoval ledvinami.

Tvorba některých enzymů CYP450 je potlačena zvýšenými hladinami určitých cytokinů během chronického zánětu. Anifrolumab mírně potlačuje hladiny některých cytokinů; dopad na aktivitu CYP450 není znám. U pacientů, kteří jsou léčeni jinými léky, které jsou substráty CYP s úzkým terapeutickým indexem, kde je dávka upravena individuálně (např. warfarin), se doporučuje terapeutické sledování.

Imunitní odpověď

Souběžné podávání anifrolumabu s vakcínami nebylo studováno (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Saphnelo těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství).

Studie na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity neprůkazné (viz bod 5.3).

Používání přípravku Saphnelo se během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, nedoporučuje, pokud možný přínos neodůvodňuje potenciální riziko.

Kojení

Není známo, zda se anifrolumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Anifrolumab byl detekován v mléce samic makaků (viz bod 5.3).

Nelze vyloučit riziko pro kojené děti.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Saphnelo.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Saphnelo na lidskou plodnost.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky anifrolumabu na nepřímá měření plodnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Saphnelo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby anifrolumabem byly infekce horních cest dýchacích (34 %), bronchitida (11 %), reakce související s infuzí (9,4 %) a herpes zoster (6,1 %). Nejčastější závažnou nežádoucí reakcí byl herpes zoster (0,4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené z kontrolovaných klinických studií a údajů po uvedení přípravku na trh jsou klasifikovány podle MedDRA tříd orgánových systémů (SOC), viz tabulka 1. V rámci každého SOC jsou preferované termíny uspořádány podle klesající frekvence a poté podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

MedDRA SOC	MedDRA Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích*	Velmi časté
	Bronchitida*	Velmi časté
	Herpes zoster	Časté
	Infekce dýchacích cest*	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Časté
	Anafylaktická reakce	Méně časté [§]
Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně	Artralgie	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojená s infuzí	Časté

* Seskupené termíny: Infekce horních cest dýchacích (včetně infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitidy, faryngitidy);

Bronchitida (včetně bronchitidy, virové bronchitidy, tracheobronchitidy); Infekce dýchacích cest (včetně infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, bakteriální infekce dýchacích cest).

[§] viz "Popis vybraných nežádoucích účinků" je uveden níže a v bodě 4.4.

Dlouhodobá bezpečnost

Pacienti, kteří dokončili studii 1 a studii 2 (fáze III výchozí studie) až do 52. týdne, byli způsobilí pokračovat v léčbě v randomizovaném, dvojité zasklepeném, placebem kontrolovaném dlouhodobém prodloužení (LTE) po další 3 roky (viz bod 5.1). Celkový dlouhodobý bezpečnostní profil anifrolumabu byl v souladu s 52týdenními studiemi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersensitivita a reakce spojené s infuzí

Incidence hypersenzitivních reakcí byla 2,8 % ve skupině s anifrolumabem a 0,6 % ve skupině s placebem. Všechny hypersenzitivní reakce byly hlášeny během prvních 6 infuzí. Hypersenzitivní reakce byly převážně mírné až střední intenzity a nevedly k přerušení léčby anifrolumabem. Během první infuze podané pacientovi byla hlášena jedna závažná nežádoucí hypersenzitivní reakce; při podání následných infuzí dostával pacient nadále anifrolumab s premedikací.

Ve vývojovém programu SLE byla anafylaktická reakce hlášena u 0,1 % (1/837) pacientů; k události došlo po podání 150 mg anifrolumabu, pacient byl léčen a uzdraven (viz bod 4.4).

Incidence reakcí souvisejících s infuzí byla 9,4 % ve skupině s anifrolumabem a 7,1 % ve skupině s placebem. Reakce související s infuzí byly mírné nebo střední intenzity (nejčastějšími příznaky byla

bolest hlavy, nauzea, zvracení, únava a závrať); žádná reakce nebyla vážná a žádná nevedla k vysazení anifrolumabu. Reakce související s infuzí byly nejčastěji hlášeny na začátku léčby, při první a druhé infuzi, s menším počtem hlášení u následných infuzí.

Respirační infekce

Výskyt hlášení pro anifrolumab ve srovnání s placebem byl: infekce horních cest dýchacích (34,4 % vs. 23,2 %), bronchitida (10,7 % vs. 5,2 %) a infekce dýchacích cest (3,3 % vs. 1,5 %). Infekce byly převážně nezávažné, mírné nebo střední intenzity a odezněly bez přerušení léčby anifrolumabem (viz bod 4.4).

Herpes zoster

V 52týdenních klinických studiích byla incidence infekcí herpes zoster 6,1 % ve skupině s anifrolumabem a 1,3 % ve skupině s placebem (viz bod 4.4), průměrná doba do nástupu byla 139 dní (rozmezí 2 - 351 dní). Následně, v průběhu LTE studie, se míra výskytu snižovala.

Infekce herpes zoster byly převážně lokalizované kožní formy, mírné nebo střední intenzity a vymizely bez přerušení léčby anifrolumabem. Byly hlášeny případy s multidermatomálním postižením a případy diseminovaného onemocnění (včetně postižení centrálního nervového systému) (viz bod 4.4).

Imunogenita

Ve studiích fáze III byly protilátky proti lékům, které se objevily při léčbě, detekovány u 6 z 352 (1,7 %) pacientů léčených anifrolumabem v doporučeném dávkovacím režimu během 60týdenního období studie.

Ve fázi III LTE (2. až 4. rok léčby) byly u dalších 5 pacientů léčených anifrolumabem detekovány protilátky proti lékům, které se objevily při léčbě.

Vzhledem k metodologickým omezením není klinický význam těchto zjištění znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly u pacientů se SLE intravenózně podávány dávky až 1000 mg, aniž by se prokázala toxicita omezující dávku.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování anifrolumabem. Pokud dojde k předávkování, má být pacient léčen podpůrně a v případě potřeby vhodně monitorován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG11

Mechanismus účinku

Anifrolumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která se s vysokou specifitou a afinitou váže na podjednotku 1 interferonového receptoru typu I (IFNAR1). Tato vazba

inhibuje signalizaci IFN typu I, čímž blokuje biologickou aktivitu IFN typu I. Anifrolumab také indukuje internalizaci IFNAR1, čímž snižuje hladinu IFNAR1 na povrchu buněk, která je k dispozici pro sestavení receptoru. Blokáda receptorem zprostředkované signalizace IFN typu I inhibuje expresi genů reagujících na IFN stejně jako navazující zánětlivé a imunologické procesy. Inhibice IFN typu I blokuje diferenciaci plazmatických buněk a normalizuje periferní subsety T-buněk, čímž obnovuje rovnováhu mezi adaptivní a vrozenou imunitou, která je u SLE narušena.

Farmakodynamické účinky

U dospělých pacientů se SLE prokázalo podávání anifrolumabu v dávkách ≥ 300 mg intravenózní infuzí každé 4 týdny konzistentní neutralizací (≥ 80 %) farmakodynamické signatury (FD) 21 genů interferonu typu I v krvi. K této supresi došlo již po 4 týdnech léčby a byla buď udržována, nebo dále potlačována po dobu 52 týdnů léčby. Po vysazení anifrolumabu na konci 52týdenního období léčby v klinických studiích SLE se FD signatura IFN typu I ve vzorcích krve vrátila na výchozí hodnoty během 8 až 12 týdnů.

Anifrolumab 150 mg podaný intravenózně vykazoval $< 20\%$ supresi genového podpisu v časných časových bodech, která dosáhla maxima < 60 % na konci léčebného období.

U pacientů se SLE s pozitivními anti-dsDNA protilátkami na počátku léčby vedla léčba anifrolumabem 300 mg k numerickému snížení anti-dsDNA protilátek v průběhu času až do 52. týdne.

U pacientů s nízkými hladinami komplementu (C3 a C4) bylo u pacientů dostávajících anifrolumab pozorováno zvýšení hladin komplementu až do 52. týdne.

Klinická účinnost

Bezpečnost a účinnost anifrolumabu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III (Studie 1 [TULIP 1] a Studie 2 [TULIP 2]), které trvaly 52 týdnů. U pacientů byl diagnostikován SLE podle klasifikačních kritérií American College of Rheumatology (1997).

Všichni pacienti byli ve věku ≥ 18 let a měli středně těžké až těžké onemocnění se skóre SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) ≥ 6 bodů, orgánové postižení na základě hodnocení British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) a skóre Physician's Global Assessment [PGA] ≥ 1 , přestože na začátku léčby dostávali standardní terapii SLE sestávající z jednoho nebo jakékoli kombinace perorálních kortikosteroidů (OCS), antimalarik a/nebo imunosupresiv. S výjimkou OCS (prednison nebo jeho ekvivalent), u nichž bylo součástí protokolu jejich snižování, pacienti během klinických studií nadále dostávali svou stávající terapii SLE ve stabilních dávkách. Pacienti, kteří měli těžkou aktivní lupusovou nefritidu, a pacienti, kteří měli těžký aktivní lupus postihující centrální nervový systém, byli vyloučeni. Používání jiných biologických přípravků a cyklofosfamidů nebylo během klinických studií povoleno. U pacientů, kteří dostávali jinou biologickou léčbu, bylo před zařazením do studie požadováno absolvování wash-out periody (vymývacího období) v délce nejméně 5 poločasů. Obě studie probíhaly v Severní Americe, Evropě, Jižní Americe a Asii. Pacienti dostávali anifrolumab nebo placebo podávané formou intravenózní infuze každé 4 týdny.

Studie 1 (n=457) a Studie 2 (n=362) měly podobný design.

Ve Studii 1 byla primárním cílovým parametrem odpověď na SLE Responder Index SRI-4, definovaná jako splnění každého z následujících kritérií v 52. týdnu ve srovnání s výchozím stavem.

- Snížení SLEDAI 2K o ≥ 4 body oproti výchozímu stavu;
- Žádný nový postižený orgánový systém, definovaný 1 nebo více položkami BILAG A nebo 2 nebo více položkami BILAG B ve srovnání s výchozím stavem;
- Žádné zhoršení aktivity lupusu oproti výchozímu stavu, definované zvýšením o $\geq 0,30$ bodu na tříbodové vizuální analogové škále (VAS);
- Žádné užívání omezené medikace nad limity povolené protokolem;
- Žádné přerušení léčby.

Ve Studii 2 byla primárním cílovým parametrem odpověď na základě složeného hodnocení lupusu BICLA (British Isles Lupus Assessment Group) v 52. týdnu, definovaná jako zlepšení ve všech orgánových systémech s mírnou nebo závažnou aktivitou ve výchozím stavu:

- Snížení všech výchozích hodnot BILAG A na B/C/D a výchozích hodnot BILAG B na C/D a žádné zhoršení BILAG v jiných orgánových systémech, definované ≥ 1 novou hodnotou BILAG A nebo ≥ 2 novými hodnotami BILAG B;
- Žádné zhoršení oproti výchozímu stavu v SLEDAI 2K, kde je zhoršení definováno jako zvýšení oproti výchozímu stavu o > 0 bodů;
- Žádné zhoršení oproti výchozímu stavu v aktivitě lupusu, kde je zhoršení definováno zvýšením o $\geq 0,30$ bodu na třibodovém PGA VAS;
- Žádné užívání omezené medikace nad limity povolené protokolem;
- Žádné přerušování léčby.

Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnuté v obou studiích zahrnovaly udržení snížení OCS a roční míru vzplanutí. Obě studie hodnotily účinnost anifrolumabu 300 mg oproti placebu.

Demografické údaje pacientů byly v obou studiích obecně podobné; ve Studii 1 a 2 byl medián věku 41,3 a 42,1 let (rozmezí 18-69 let), 4,4 % a 1,7 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let, 92 % a 93 % tvořily ženy, 71 % a 60 % běloši, 14 % a 12 % černoši/Afroameričané a 5 % a 17 % Asiaté. V obou studiích mělo 72 % pacientů vysokou aktivitu onemocnění (skóre SLEDAI-2K ≥ 10). Ve Studiích 1 a 2 mělo 47 %, resp. 49 % pacientů těžkou formu onemocnění (BILAG A) alespoň v 1 orgánovém systému a 46 %, resp. 47 % pacientů mělo středně těžkou formu onemocnění (BILAG B) alespoň ve 2 orgánových systémech. Nejčastěji postiženými orgánovými systémy (BILAG A nebo B na počátku studie) byly mukokutánní (Studie 1: 87 %, Studie 2: 85 %) a muskuloskeletální (Studie 1: 89 %, Studie 2: 88 %) systémy.

Ve Studiích 1 a 2 bylo 90 % pacientů (v obou studiích) séropozitivních na antinukleární protilátky (ANA) a 45 % a 44 % na protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA); 34 % a 40 % pacientů mělo nízkou hladinu C3 a 21 % a 26 % nízkou hladinu C4.

Základní souběžná standardní léčba zahrnovala perorální kortikosteroidy (Studie 1: 83 %, Studie 2: 81 %), antimalarika (Studie 1: 73 %, Studie 2: 70 %) a imunosupresiva (Studie 1: 47 %, Studie 2: 48 %; včetně azathioprinu, methotrexátu, mykofenolátu a mizoribinu). U pacientů, kteří na začátku studie užívali OCS (prednison nebo jeho ekvivalent), byla průměrná denní dávka 12,3 mg ve Studii 1 a 10,7 mg ve Studii 2. Během týdnů 8-40 museli pacienti s výchozí dávkou OCS ≥ 10 mg/den snížit dávku OCS na $\leq 7,5$ mg/den, pokud nedošlo ke zhoršení aktivity onemocnění.

V případě odpovědi na BICLA a SRI(4) byli pacienti, kteří ukončili léčbu před 52. týdnem, považováni za neodpovídající. Ve Studii 1 a 2 ukončilo léčbu před 52. týdnem 35 (19 %), resp. 27 (15 %) pacientů, kteří dostávali anifrolumab, a 38 (21 %), resp. 52 (29 %) pacientů, kteří dostávali placebo. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2 Výsledky účinnosti u dospělých se SLE ve Studii 1 a Studii 2

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA odpověď v 52. týdnu*				
Počet respondentů, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Rozdíl % (95% CI)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
Části odpovědi BICLA:				
Zlepšení BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Žádné zhoršení SLEDAI-2K, n (%)	12 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
†				
Žádné zhoršení PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Žádné přerušení léčby, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Žádné užívání léků s omezením nad rámec povolený protokolem, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Odpověď na SRI-4 v 52. týdnu*				
Počet respondentů, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Rozdíl % (95% CI)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Trvalé snížení OCS ‡				
Počet respondentů, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Rozdíl % (95% CI)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Míra vzplanutí				
Odhad roční míry vzplanutí, (95% CI)	0,57 (0,43, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Odhad poměru četnosti (95% CI)	0,83 (0,61, 1,15)		0,67 (0,48, 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment, SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (index aktivity systémového lupusu); SRI-4: SLE Responder Index (index respondentů na SLE);.

Všichni pacienti dostávali standardní léčbu.

* BICLA a SRI (4) jsou založeny na složeném odhadu, kde je přerušení léčby nebo omezené užívání léků součástí kritérií odpovědi.

† Pacienti, kteří přerušili léčbu nebo užívali léky s omezením nad rámec povolený protokolem, jsou považováni za non-respondéry.

‡ Podskupina pacientů s OCS ≥ 10 mg/den na počátku léčby. Respondéři byli definováni jako pacienti se snížením OCS na $\leq 7,5$ mg/den ve 40. týdnu, které se udrželo do 52. týdne.

Dlouhodobé prodloužení

Pacienti, kteří dokončili studii 1 a studii 2 (výchozí studie) až do 52. týdne, byli způsobilí pokračovat v léčbě v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 3leté LTE. Pacienti, kteří dostávali anifrolumab, 150 mg nebo 300 mg, ve studiích 1 a 2, dostávali anifrolumab 300 mg v LTE. Pacienti, kteří dostávali placebo ve studiích 1 a 2, byli opět randomizováni v poměru 1:1, aby dostávali anifrolumab 300 mg, nebo placebo, přičemž poměr anifrolumabu 300 mg : placebo byl v LTE přibližně 4:1.

Dlouhodobá účinnost byla hodnocena u pacientů, kteří dostávali anifrolumab 300 mg nebo placebo ve výchozí studii a nadále dostávali v LTE stejnou léčbu (anifrolumab N=257; placebo N=112). Z toho 69 % pacientů, kteří dostávali anifrolumab (177/257) a 46 % pacientů, kteří dostávali placebo (52/112), dokončilo celkem 4 roky léčby. V týdnu 208 bylo průměrné skóre SLEDAI-2K (SE) 3,4 (0,25) u pacientů, kteří dostávali anifrolumab (n=140) a 4,0 (0,46) u pacientů, kteří dostávali placebo (n=44).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s anifrolumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě systémového lupus erythematodes (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) anifrolumabu byla studována u dospělých pacientů se SLE po podání intravenózních dávek v rozmezí 100 až 1000 mg jednou za 4 týdny a u zdravých dobrovolníků po podání jedné dávky.

Anifrolumab vykazuje nelineární FK v rozmezí dávek 100 mg až 1000 mg. Expozice FK klesala rychleji při dávkách nižších než 300 mg každé 4 týdny (doporučená dávka).

Absorpce

Anifrolumab se podává intravenózní infuzí.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl odhadovaný centrální a periferní distribuční objem anifrolumabu 2,93 l (s interindividuální variabilitou CV 26,9%), resp. 3,3, l u pacienta s tělesnou hmotností 69,1 kg.

Biotransformace

Anifrolumab je protein, proto nebyly provedeny specifické studie metabolismu.

Anifrolumab je eliminován cílovou eliminační cestou zprostředkovanou IFNAR- a retikuloendoteliálním systémem, kde se očekává, že anifrolumab bude rozložen na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny proteolytickými enzymy, které jsou v těle široce rozšířeny.

Eliminace

Vzhledem k saturaci clearance zprostředkované IFNAR1 při vyšších dávkách je zvýšení expozice větší než úměrné dávce.

Na základě populačního FK modelování byla odhadnutá typická systémová clearance (CL) 0,193 l/den s interindividuální variabilitou CV 33,0 %. Medián CL se v průběhu času pomalu snižuje, přičemž po 1 roce léčby došlo ke snížení o 8,4 %. Dlouhodobým sledováním bylo zjištěno, že clearance anifrolumabu je stabilní ve 2. až 4. roce léčby.

Na základě populační FK analýzy byly sérové koncentrace u většiny pacientů (95 %) přibližně 16 týdnů po poslední dávce anifrolumabu pod detekční hodnotou, když byl anifrolumab podáván po dobu jednoho roku.

Zvláštní populace

Nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v systémové clearance v závislosti na věku, rase, etnickém původu, regionu, pohlaví, stavu IFN nebo tělesné hmotnosti, který by vyžadoval úpravu dávky.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Na základě populační FK analýzy neměl věk (v rozmezí 18 až 69 let) vliv na clearance anifrolumabu; populační FK soubor dat zahrnoval 20 (3 %) pacientů ve věku ≥ 65 let.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, které by zkoumaly vliv poruchy funkce ledvin na anifrolumab. Na základě populačních FK analýz byla clearance anifrolumabu srovnatelná u pacientů se SLE s lehkým (60-89 ml/min/1,73 m²) a středně závažným snížením hodnot eGFR (30-59 ml/min/1,73 m²) a u pacientů s normální funkcí ledvin (≥ 90 ml/min/1,73 m²). Pacienti se SLE se závažným poklesem eGFR nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (< 30 ml/min/1,73 m²) byli z klinických studií vyloučeni; anifrolumab se nevylučuje ledvinami.

Pacienti s UPCr > 2 mg/mg byli z klinických studií vyloučeni. Na základě populačních FK analýz zvýšený poměr bílkovin/kreatininu v moči (UPCr) významně neovlivnil clearance anifrolumabu.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné specifické klinické studie, které by zkoumaly vliv poruchy funkce jater na anifrolumab.

Anifrolumab se jako monoklonální protilátka IgG1 eliminuje hlavně katabolismem a nepředpokládá se, že by podléhal metabolismu prostřednictvím jaterních enzymů, protože je nepravděpodobné, že by takové změny jaterních funkcí měly vliv na eliminaci anifrolumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly výchozí biomarkery jaterních funkcí (ALT a AST $\leq 2,0 \times$ ULN a celkový bilirubin) žádný klinicky relevantní vliv na clearance anifrolumabu.

Interakce

Na základě populačních analýz FK nemělo současné užívání perorálních kortikosteroidů, antimalarik, imunosupresiv (včetně azathioprinu, methotrexátu, mykofenolátu a mizoribinu), NSAID, ACE inhibitorů a inhibitorů HMG-CoA reduktázy významný vliv na FK anifrolumabu.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo studií toxicity po opakovaném podávání u opic rodu *Cynomolgus* (makak) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mutagenita a karcinogenita

Anifrolumab je monoklonální protilátka, proto nebyly provedeny studie genotoxicity a karcinogenity.

U modelů blokády IFNAR1 u hlodavců byl pozorován zvýšený karcinogenní potenciál. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Reprodukční toxicita

Vývojová toxicita

Ve studii pre- a postnatálního vývoje provedené na opicích rodu *Cynomolgus* (makak) byl zjištěn zvýšený výskyt ztrát embrya a plodu; výskyt těchto nálezů byl v rámci historických kontrolních hodnot a nebyl statisticky významný. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Nebyly pozorovány žádné účinky na matku ani postnatální vývoj při expozici až do přibližně 28násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD) na základě AUC. Na základě dostupných údajů nelze vyloučit potenciální vliv anifrolumabu na početí a implantaci.

Fertilita

Účinky na plodnost samců a samic nebyly ve studiích na zvířatech přímo hodnoceny. Ve studii s opakovanými dávkami po dobu 9 měsíců nebyly u makaků při přibližně 58násobku MRHD na základě AUC zjištěny žádné nežádoucí účinky související s anifrolumabem na nepřímá měřítka

samčí nebo samičí fertility, založené na analýze spermatu, stádiu spermatogeneze, menstruačním cyklu, hmotnosti orgánů a histopatologických nálezech v reprodukčních orgánech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Lysin-hydrochlorid
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibilita

Pokud nejsou k dispozici studie kompatibility, nesmí se tento léčivý přípravek mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Zředěný infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 24 hodin při 2 °C–8 °C a po dobu 4 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit ihned po naředění. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem a otřesy.

Zředěný infuzní roztok

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s elastomerovou zátkou a šedým hliníkovým flip-off uzávěrem obsahující 2,0 ml koncentráту.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Saphnelo se dodává jako jednodávková injekční lahvička. Infuzní roztok má připravovat a podávat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky následujícím způsobem:

Příprava roztoku

1. Vizuálně zkontrolujte, zda lahvička neobsahuje pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Saphnelo je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo jsou v něm viditelné částice, lahvičku zlikvidujte. Injekční lahvičkou netřepejte.
2. Zřed'te 2,0 ml infuzního roztoku přípravku Saphnelo v infuzním vaku injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na 50 ml nebo 100 ml.
3. Rostok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.
4. Veškerý koncentrát, který v lahvičce zůstal, musí být zlikvidován.
5. Doporučuje se, aby byl infuzní roztok podán ihned po přípravě. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce (viz bod 6.3), nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty (15 °C–25 °C).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1623/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.2.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK) A VÝROBCE (VÝROBCI) ODPOVĚDNÝ (ODPOVĚDNÍ) ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK) A VÝROBCE (VÝROBCI) ODPOVĚDNÝ (ODPOVĚDNÍ) ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologicky léčivé látky

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky na předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve všech schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

ANNEX III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Saphnelo 300 mg koncentrát pro infuzní roztok
anifrolumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička o objemu 2,0 ml koncentrátu obsahuje anifrolumabum 300 mg (150 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, lysin-hydrochlorid, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Po naředění k intravenóznímu podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Na jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem a otřesy.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1623/001 1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se –odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Saphnelo 300 mg sterilní koncentrát
anifrolumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

AstraZeneca

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Saphnelo 300 mg koncentrát pro infuzní roztok anifrolumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Saphnelo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Saphnelo používat
3. Jak se přípravek Saphnelo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Saphnelo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Saphnelo a k čemu se používá

Co je přípravek Saphnelo

Přípravek Saphnelo obsahuje léčivou látku anifrolumab, „monoklonální protilátku“ (druh specializované bílkoviny, která se váže na konkrétní cíl v těle).

K čemu se přípravek Saphnelo používá

Přípravek Saphnelo se používá k léčbě **středně těžkého až těžkého lupusu** (systémový lupus erythematoses, SLE) u dospělých, jejichž onemocnění není dobře kontrolováno standardní léčbou („perorální tj. ústy podávané kortikosteroidy“, „imunosupresiva“ a/nebo „antimalarika“).

Kromě standardní léčby lupusu budete dostávat i přípravek Saphnelo.

Lupus je onemocnění, při kterém systém, který bojuje proti infekcím (imunitní systém), napadá Vaše vlastní buňky a tkáně. To způsobuje zánět a poškození orgánů. Může postihnout téměř všechny orgány v těle, včetně kůže, kloubů, ledvin, mozku a dalších orgánů. Může způsobovat bolest, vyrážky, otoky kloubů, horečky a pocit velké únavy nebo slabosti.

Jak přípravek Saphnelo funguje

Lidé s lupusem mají vysoké hladiny bílkovin zvaných „interferony typu I“, které povzbuzují aktivitu imunitního systému. Anifrolumab se naváže na cíl (receptor), na který tyto bílkoviny působí, a zabrání jim v jejich činnosti. Zablokování jejich působení tímto způsobem může snížit zánět ve Vašem těle, který způsobuje příznaky lupusu.

Výhody používání přípravku Saphnelo

Přípravek Saphnelo může pomoci snížit aktivitu vašeho onemocnění lupusem a snížit počet vzplanutí lupusu. Pokud užíváte léky nazývané „perorální kortikosteroidy“, může používání přípravku Saphnelo

také umožnit Vašemu lékaři snížit denní dávku perorálních kortikosteroidů, která je potřebná ke kontrole Vašeho lupusu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Saphnelo používat

Nepoužívejte přípravek Saphnelo

- jestliže jste alergický(á) na anifrolumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Saphnelo se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže si myslíte, že jste někdy měl(a) **alergickou reakci** na tento léčivý přípravek (viz níže v části "Pozor na příznaky závažných alergických reakcí a infekcí").
- jestliže dostanete infekci nebo máte příznaky **infekce** (viz níže v části "Pozor na příznaky závažných alergických reakcí a infekcí").
- jestliže máte dlouhodobou infekci nebo pokud se vám infekce stále vrací.
- jestliže u Vás lupus postihuje ledviny nebo nervový systém.
- jestliže máte nebo jste měl(a) rakovinu.
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) očkování (vakcínu) nebo se na něj chystáte. Během léčby tímto přípravkem Vám nemají být podávány některé typy vakcín („živé” nebo „živé oslabené“ vakcíny).
- jestliže dostáváte jiný biologický léčivý přípravek (jako je belimumab na váš lupus).

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás některý z výše uvedených bodů týká, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek Saphnelo podán.

Pozor na příznaky závažných alergických reakcí a infekcí.

Přípravek Saphnelo může způsobit **závažné alergické reakce (anafylaxi)** viz bod 4. Pokud se domníváte, že můžete mít závažnou alergickou reakci, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**. Příznaky mohou zahrnovat:

- otok obličeje, jazyka nebo úst
- dýchací potíže
- pocit na omdlení, závrat' nebo točení hlavy (v důsledku poklesu krevního tlaku).

Při léčbě přípravkem Saphnelo můžete být více ohroženi **infekcí**. **Informujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud si všimnete příznaků jakékoli možné infekce, včetně:

- horečky nebo příznaků podobných chřipce
- bolesti svalů
- kašle nebo pocitu dušnosti (může jít o příznaky infekce dýchacích cest, viz bod 4)
- pálení při močení nebo častějšího močení než obvykle
- průjmu nebo bolesti břicha
- červené kožní vyrážky, která může způsobovat bolest a pálení (může být příznakem pásového oparu, viz bod 4).

Děti a dospívající

Tento přípravek nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože u této věkové skupiny nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Saphnelo

- Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.
- Informujte svého lékaře, pokud jste v nedávné době podstoupil(a) nebo se chystáte podstoupit očkování. Během používání tohoto přípravku Vám nemají být podávány některé typy vakcín.

Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou před zahájením léčby přípravkem Saphnelo a během ní.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Není známo, zda může přípravek Saphnelo poškodit Vaše nenarozené dítě.

- **Před zahájením léčby přípravkem Saphnelo informujte svého lékaře, pokud jste těhotná** nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Váš lékař rozhodne, zda Vám může být tento přípravek podáván.
- **Pokud** během léčby tímto přípravkem **plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem.**
- **Pokud** během léčby přípravkem Saphnelo **otěhotníte**, informujte o tom svého lékaře. Ten s Vámi probere, zda máte léčbu tímto přípravkem ukončit.

Kojení

- **Pokud kojíte, informujte o tom před zahájením léčby přípravkem Saphnelo svého lékaře.** Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka. Váš lékař s Vámi probere, zda máte léčbu tímto přípravkem přerušit, když kojíte, nebo zda máte kojení ukončit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by tento přípravek ovlivnil Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Saphnelo používá

Přípravek Saphnelo Vám podá zdravotní sestra nebo lékař.

- Doporučená dávka je 300 mg.
- Podává se kapačkou do žíly (intravenózní infuze) po dobu 30 minut.
- Podává se každé 4 týdny.

Pokud zmeškáte termín podání přípravku Saphnelo, zavolejte co nejdříve svému lékaři a sjednejte si jiný termín.

Ukončení léčby přípravkem Saphnelo

Váš lékař rozhodne, zda je třeba léčbu tímto přípravkem ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné alergické reakce:

Závažné alergické reakce (anafylaxe) jsou vzácné (mohou postihnout až 1 ze 100 osob). Pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků závažné alergické reakce, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc nebo jděte na nejbližší pohotovost:**

- otok obličeje, jazyka nebo úst
- dýchací potíže
- pocit na omdlení, závrať nebo točení hlavy (v důsledku poklesu krevního tlaku).

Další nežádoucí účinky:

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce nosu nebo krku
- infekce hrudníku (*zánět průdušek- bronchitida*)

Časté (může postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce vedlejších nosních dutin nebo plic
- pásový opar (*herpes zoster*) - červená kožní vyrážka, která může způsobovat bolest a pálení
- alergické reakce (*přecitlivělost*)
- infuzní reakce - mohou se objevit během podávání infuze nebo krátce po jejím podání; příznaky mohou zahrnovat bolest hlavy, pocit na zvracení, zvracení, pocit velké únavy nebo slabosti (vyčerpání) a závrať

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- bolest kloubů (artralgie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Saphnelo uchovávat

Za uchovávání tohoto léčivého přípravku je zodpovědný lékař, zdravotní sestra nebo lékárník. Podrobnosti o uchovávání jsou následující:

- Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku lahvičky a krabičce za EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
- Chraňte před mrazem a otřesy.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Saphnelo obsahuje**

- **Léčivou látkou** je anifrolumabum. Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg anifrolumabu.
- **Dalšími složkami** jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, lysin-hydrochlorid, dihydrát trehalosy, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Saphnelo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Saphnelo se dodává jako čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý koncentrovaný roztok.

Přípravek Saphnelo je k dispozici v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 4811

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.

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

V zájmu lepší sledovatelnosti má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Saphnelo se dodává jako jednodávková injekční lahvička. Infuzní roztok má připravovat a podávat zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky následujícím způsobem:

Příprava roztoku

1. Vizuálně zkontrolujte, zda lahvička neobsahuje pevné částice a zda nedošlo ke změně barvy. Přípravek Saphnelo je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo jsou v něm viditelné částice, lahvičku zlikvidujte. Injekční lahvičkou netřepejte.
2. Zřed'te 2,0 ml infuzního roztoku přípravku Saphnelo v infuzním vaku injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na 50 ml nebo 100 ml.
3. Roztok promíchejte jemným převrácením. Netřepejte.
4. Veškerý koncentrát, který v lahvičce zůstal, musí být zlikvidován.
5. Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek po naředění okamžitě použit. Pokud není použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C nebo po dobu 4 hodin při pokojové teplotě. Pokud naředěný roztok v této době nepoužijete, zlikvidujte jej.

Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Podání

1. Doporučuje se, aby byl infuzní roztok podán ihned po přípravě. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, nechte jej před podáním dosáhnout pokojové teploty (15 °C až 25 °C).
2. Podávejte infuzní roztok intravenózně po dobu 30 minut intravenózní linkou obsahující sterilní in-line nebo přídavný filtr o velikosti pórů 0,2 až 15 mikronu s nízkou vazbou proteinů.
3. Po ukončení infuze propláchněte infuzní soupravu 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), abyste se ujistili, že byl podán veškerý infuzní roztok.
4. Nepodávejte současně jiné léčivé přípravky stejnou infuzní linkou.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) pro anifrolumab dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o artralgií včetně 11 případů s úzkou časovou souvislostí a dalších 16 případů s dobou nástupu do 14 dnů se považuje kauzální vztah s anifrolumabem za přinejmenším možný. Také byly hlášeny dva případy s pozitivní “rechallenge”, včetně francouzského případu, který na možnou souvislost upozornil, u kterého je kauzální vztah považován za pravděpodobný. Celkově tyto případy poskytují dostatečné důkazy na podporu kauzálního vztahu mezi anifrolumabem a artralgií.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že souhrn informací o přípravcích obsahujících anifrolumab mají být doplněny odpovídajícím způsobem.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a důvody těchto doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se anifrolumabu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího anifrolumab zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.