

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Saphnelo 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 150 mg anifrolumab.

Ét hætteglas med 2,0 ml koncentrat indeholder 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab er et humant, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ)-monoklonalt antistof, der fremstilles i myelomaceller fra mus (NS0) med rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning, pH 5,9.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Saphnelo er indiceret som tillægsbehandling til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv, autoantistof-positiv systemisk lupus erythematosus (SLE), uanset standardbehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i behandling af SLE.

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg, der administreres som en intravenøs infusion over 30 minutter, hver 4. uge.

Hos patienter med infusionsrelaterede bivirkninger i anamnesen, kan præmedicinering (f.eks. et antihistamin) administreres før infusion af anifrolumab (se pkt. 4.4).

Glemte doser

Hvis en planlagt infusion glemmes, skal behandlingen administreres hurtigst muligt. Der skal gå mindst 14 dage mellem individuelle doser.

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Der er ikke behov for dosisjustering. Der er begrænset information hos personer i alderen ≥65 år (n=20); der foreligger ingen data hos patienter over 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering. Der er ingen erfaring hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Saphnelos sikkerhed og virkning hos børn og unge (i alderen <18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Saphnelo må ikke administreres som intravenøs push- eller bolusinjektion.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske administreres Saphnelo som en infusion over 30 minutter via en intravenøs infusionsslange indeholdende et sterilt lavproteinbindende 0,2 til 15 mikron in-line filter eller add-on filter.

Infusionshastigheden kan sættes ned eller afbrydes, hvis patienten udvikler en reaktion på infusionen.

Når infusionen er afsluttet, skal infusionssættet skylles med 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre, at al infusionsvæsken er administreret.

Der må ikke samtidigt administreres andre lægemidler gennem samme infusionsslange.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Patientgrupper, der er udelukket fra kliniske studier

Anifrolumab er ikke undersøgt i kombination med andre biologiske behandlinger, herunder B-celle-måltrettede behandlinger. Derfor kan behandling med anifrolumab ikke anbefales i kombination med biologiske lægemidler.

Anifrolumab er ikke undersøgt hos patienter med svær aktiv lupus i centralnervesystemet eller svær aktiv lupus nefritis (se pkt. 5.1).

Hypersensitivitet

Der er rapporteret om alvorlige hypersensitivitetsreaktioner, herunder anafylaksi, efter administration af anifrolumab (se pkt. 4.8).

I de 52 ugers placebokontrollerede kliniske studier blev der rapporteret om alvorlige hypersensitivitetsreaktioner (herunder angioødem) hos 0,6 % af de patienter, der fik anifrolumab.

Hos patienter med infusionsrelaterede reaktioner og/eller hypersensitivitet i anamnesen kan præmedicinering (f.eks. et antihistamin) administreres før infusion af anifrolumab (se pkt. 4.2).

Hvis der opstår en alvorlig infusionsrelateret reaktion eller hypersensitivitetsreaktion (f.eks. anafylaksi), skal administration af anifrolumab straks afbrydes og passende behandling initieres.

Infektioner

Anifrolumab øger risikoen for luftvejsinfektioner og herpes zoster (der er observeret hændelser med dissemineret herpes zoster), se pkt. 4.8. SLE-patienter, der også tager immunsupprimerende lægemidler kan have en højere risiko for herpes zoster-infektioner.

I kontrollerede kliniske studier var der tilfælde af alvorlige og undertiden letale infektioner (inklusive pneumoni), herunder hos patienter, der fik anifrolumab.

På grund af virkningsmekanismen skal anifrolumab bruges med forsigtighed til patienter med en kronisk infektion, tilbagevendende infektioner i anamnesen eller kendte risikofaktorer for infektion. Behandling med anifrolumab må ikke initieres hos patienter med klinisk signifikant aktiv infektion, før infektionen er overstået eller tilstrækkeligt behandlet. Patienterne bør instrueres i at søge lægehjælp i tilfælde af tegn eller symptomer på klinisk signifikant infektion. Hvis en patient udvikler en infektion eller ikke reagerer på standardbehandling, skal han eller hun overvåges nøje, og det bør grundigt overvejes, om behandlingen med anifrolumab skal afbrydes, indtil infektionen er overstået.

Der er ikke udført studier med patienter med primær immundefekt i anamnesen.

De placebokontrollerede kliniske studier udelukkede patienter med aktiv tuberkulose eller latent tuberkulose i anamnesen, for hvem et tilstrækkeligt behandlingsforløb ikke kunne bekræftes. Anti-tuberkulosebehandling bør overvejes før initiering af anifrolumab til patienter med ubehandlet latent tuberkulose. Anifrolumab må ikke administreres til patienter med aktiv tuberkulose.

Immunisering

Der foreligger ingen data om immunrespons på vacciner.

Før behandling indledes bør det overvejes at færdiggøre al relevant immunisering ifølge de gældende retningslinjer for vaccination. Samtidig brug af levende eller svækkede vacciner skal undgås til patienter, der er i behandling med anifrolumab.

Malignitet

Indvirkningen af behandling med anifrolumab på potentiel udvikling af maligniteter er ikke kendt. Der er ikke udført studier med patienter med maligniteter i anamnesen, men patienter med pladecelle- eller basalcellehudcancer samt uterin- og cervikalcancer, der var helt fjernet eller tilstrækkeligt behandlet, var egnede til inkludering i de kliniske SLE-studier.

I de 52 ugers placebokontrollerede kliniske studier blev der, for alle doser, rapporteret malign neoplasma (herunder ikke-melanom hudcancer) hos 1,2 % af patienterne, der fik anifrolumab, sammenlignet med 0,6 % af patienterne, der fik placebo (eksponeringsjusteret incidensrate [EAIR]: henholdsvis 1,2 og 0,7 hændelser pr. 100 patientår). Maligniteter, bortset fra ikke-melanom hudcancer, blev observeret hos 0,7 % og 0,6 % af de patienter, der fik henholdsvis anifrolumab og placebo. Hos patienter, der fik anifrolumab, var bryst- og pladecellekarcinomer den type malignitet, der blev observeret hos mere end én patient.

Individuelt benefit-risk-forhold skal overvejes hos patienter med kendte risikofaktorer for udvikling af eller tilbagevenden af maligniteter. Der bør udvises forsigtighed, når det overvejes, om behandlingen skal fortsættes hos patienter, der udvikler maligniteter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Anifrolumab forventes ikke at gennemgå metabolisme via hepatiske enzymer eller renal udskillelse.

Dannelsen af nogle CYP450-enzymet undertrykkes af øgede niveauer af visse cytokiner under kronisk inflammation. Anifrolumab undertrykker i moderat grad niveauet af nogle cytokiner; påvirkningen af CYP450-aktiviteten er ikke kendt. Hos patienter, der er i behandling med andre lægemidler, der er CYP-substrater med et smalt terapeutisk indeks, hvor dosen justeres individuelt (f.eks. warfarin), anbefales terapeutisk monitorering.

Immunrespons

Samtidig administration af anifrolumab og vacciner er ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af Saphnelo til gravide kvinder.

Dyreforsøg er inkonklusive, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Saphnelo bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion, medmindre den mulige fordel retfærdiggør den potentielle risiko.

Amning

Det er ukendt, om anifrolumab udskilles i human mælk. Anifrolumab blev påvist i mælken hos hun-cynomolgusaber (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Saphnelo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker.

Dyrestudier viser ingen skadelige virkninger af anifrolumab på indirekte mål for fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Saphnelo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger under anifrolumab-behandling var øvre luftvejsinfektion (34 %), bronkitis (11 %), infusionsrelateret reaktion (9,4 %) og herpes zoster (6,1 %). Den mest almindelige alvorlige bivirkning var herpes zoster (0,4 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne, som er rapporteret fra kontrollerede kliniske studier og data efter markedsføring, er opført efter MedDRA-systemorganklasse, se tabel 1. Inden for hver systemorganklasse præsenteres de foretrukne termer efter faldende frekvens og derpå efter faldende alvorlighed. Frekvenskategorierne for bivirkningerne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

MedDRA-systemorgan-klasse	MedDRA-foretrukken term	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje*	Meget almindelig
	Bronkitis*	Meget almindelig
	Herpes zoster	Almindelig
	Luftvejsinfektion*	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Ikke kendt
Immunsystemet	Hypersensitivitet	Almindelig
	Anafylaktisk reaktion	Ikke almindelig [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion	Almindelig

* Grupperede termer: Infektion i de øvre luftveje (herunder infektion i de øvre luftveje, nasofaryngitis, faryngitis); bronkitis (herunder bronkitis, viral bronkitis, trakeobronkitis); luftvejsinfektion (herunder luftvejsinfektion, viral luftvejsinfektion, bakteriel luftvejsinfektion).

§ Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" herunder og pkt. 4.4.

Langtidssikkerhed

Patienter, der gennemførte Studie 1 og 2 (fase III-feeder-studier) til og med uge 52, var kvalificerede til at fortsætte med behandling i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret langtids forlængelsesstudie (LTE) i yderligere 3 år (se pkt. 5.1). Den samlede langtids sikkerhedsprofil for anifrolumab var i overensstemmelse med studierne på 52 uger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypersensitivitet og infusionsrelaterede reaktioner

Forekomsten af hypersensitivitetsreaktioner var 2,8 % i anifrolumab-gruppen og 0,6 % i placebo-gruppen. Alle hypersensitivitetsreaktioner blev rapporteret inden for de første 6 infusioner. Hypersensitivitetsreaktionerne var overvejende milde til moderate i intensitet og førte ikke til seponering af anifrolumab-behandlingen. Én alvorlig bivirkning af hypersensitivitet blev rapporteret under en patients første infusion; patienten fortsatte med at modtage anifrolumab med præmedicinering til efterfølgende infusioner.

I SLE-udviklingsprogrammet blev anafylaktisk reaktion rapporteret hos 0,1 % (1/837) af patienterne; bivirkningen opstod efter administration af 150 mg anifrolumab, patienten blev behandlet og kom sig igen (se pkt. 4.4).

Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner var 9,4 % i anifrolumab-gruppen og 7,1 % i placebo-gruppen. Infusionsrelaterede reaktioner var milde eller moderate i intensitet (de mest almindelige symptomer var hovedpine, kvalme, opkastning, træthed og svimmelhed); ingen var

alvorlige, og ingen førte til seponering af anifrolumab. Infusionsrelaterede reaktioner blev hyppigst rapporteret i starten af behandlingen ved den første og anden infusion med færre rapporter ved de efterfølgende infusioner.

Luftvejsinfektioner

Rapporteringsraten for anifrolumab sammenlignet med placebo var: infektion i øvre luftveje (34,4 % *versus* 23,2 %), bronkitis (10,7 % *versus* 5,2 %) og luftvejsinfektion (3,3 % *versus* 1,5 %). Infektioner var overvejende ikke-alvorlige, milde eller moderate i intensitet og forsvandt uden seponering af anifrolumab-behandlingen (se pkt. 4.4).

Herpes zoster

I de 52 ugers kliniske studier var forekomsten af herpes zoster-infektioner 6,1 % i anifrolumab-gruppen og 1,3 % i placebogruppen (se pkt. 4.4); den gennemsnitlige tid til debut var 139 dage (interval 2-351 dage). Efterfølgende faldt incidensraterne i LTE'en over tid.

Herpes zoster-infektioner var overvejende af lokal kutan præsentation, lette eller moderate i intensitet og forsvandt uden seponering af anifrolumab-behandlingen. Der er rapporteret om tilfælde med multidermatomal involvering og tilfælde af dissemineret sygdom (herunder i centralnervesystemet) (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

I fase III-studierne blev der påvist behandlingsfremkaldt antilægemedel-antistoffer hos 6 ud af 352 (1,7 %) patienter, som blev behandlet med anifrolumab i det anbefalede behandlingsregime i den 60 ugers studieperiode.

I fase III-LTE'en (fra år 2 til og med år 4 med behandling) blev der observeret behandlingsrelaterede anti-lægemedel-antistoffer hos yderligere 5 patienter, som blev behandlet med anifrolumab.

På grund af metodologiske begrænsninger er den kliniske relevans af disse fund ikke kendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev doser på op til 1 000 mg administreret intravenøst til patienter med SLE uden nogen tegn på dosisbegrænsende toksicitet.

Der er ingen specifik behandling for en overdosis med anifrolumab. Hvis der opstår overdosering, skal patienten gives støttende behandling med passende monitorering efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L04AG11.

Virkningsmekanisme

Anifrolumab er et humant immunglobulin G1 kappa monoklonalt antistof, der binder til underenhed 1 af type I-interferonreceptoren (IFNAR1) med høj specificitet og affinitet. Denne binding inhiberer type I IFN-signalering og blokerer derved den biologiske aktivitet af type I IFN'er. Anifrolumab

inducerer også internalisering af IFNAR1 og reducerer derved niveauerne af celleoverflade-IFNAR1, der er tilgængelig til receptorsamling. Blokade af receptormedieret type I IFN-signalering inhiberer IFN-responsiv genekspression såvel som downstream inflammatoriske og immunologiske processer. Inhibering af type I IFN blokerer plasmacelledifferentiering og normaliserer perifere T-celleundergrupper, hvilket genopretter balancen mellem adaptiv og medfødt immunitet, der er dysreguleret i SLE.

Farmakodynamisk virkning

Hos voksne patienter med SLE viste administration af anifrolumab i doser ≥ 300 mg via intravenøs infusion hver 4. uge konsekvent neutralisering (≥ 80 %) af en 21-gen type I-interferon farmakodynamisk (PD) signatur i blod. Denne undertrykkelse opstod så tidligt som 4 uger efter behandling og blev enten opretholdt eller yderligere undertrykt i løbet af den 52 ugers behandlingsperiode. Efter seponering af anifrolumab i slutningen af den 52 ugers behandlingsperiode i de kliniske SLE-studier vendte type I-interferon PD-signaturen i blodprøver tilbage til *baseline*-niveauerne inden for 8 til 12 uger.

Anifrolumab 150 mg i.v. viste < 20 % undertrykkelse af gensignaturen på tidlige tidspunkter, og nåede et maksimum på < 60 % ved afslutningen af behandlingsperioden.

Hos SLE-patienter med positive anti-dsDNA-antistoffer ved *baseline* medførte behandling med anifrolumab 300 mg til numeriske reduktioner i anti-dsDNA-antistoffer over tid til og med uge 52.

Hos patienter med lave komplementniveauer (C3 og C4) blev der observeret stigninger i komplementniveauer hos patienter, der fik anifrolumab til og med uge 52.

Klinisk virkning

Anifrolumabs sikkerhed og virkning blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-multicenterstudier med behandlingsperioder på 52 uger (Studie 1 [TULIP 1] og Studie 2 [TULIP 2]). Patienterne blev diagnosticeret med SLE i henhold til American College of Rheumatologys (1997) klassifikationskriterier.

Alle patienter var ≥ 18 år og havde moderat til svær sygdom med en SLE-sygdomsaktivitetsindeks 2000 (SLEDAI-2K)-score ≥ 6 point, organniveauinvolvering baseret på British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)-vurdering og en Physician's Global Assessment [PGA]-score ≥ 1 , til trods for at modtage standard SLE-terapi bestående af enten én eller en kombination af orale kortikosteroider (OCS), antimalariamidler og/eller immunsuppressiva ved *baseline*. Med undtagelse af OCS (prednison eller tilsvarende), hvor nedtrapning var en komponent i protokollen, fortsatte patienterne med at modtage deres eksisterende SLE-behandling ved stabile doser under de kliniske studier. Patienter, der havde svær aktiv lupus nefritis, og patienter, der havde svær aktiv lupus i centralnervesystemet, blev udelukket. Brug af andre biologiske lægemidler og cyclophosphamid var ikke tilladt under de kliniske studier. Patienter, der modtog anden biologisk behandling, blev bedt om at gennemføre en udvaskningsperiode på mindst 5 halveringstider inden inklusion. Begge studier blev udført i Nordamerika, Europa, Sydamerika og Asien. Patienterne fik anifrolumab eller placebo administreret ved intravenøs infusion hver 4. uge.

Studie 1 (N=457) og Studie 2 (N=362) var ens i design.

I Studie 1 var det primære endepunkt SLE Responder Index (SRI-4)-respons, defineret som opfyldelse af følgende kriterier ved uge 52 sammenlignet med *baseline*:

- En reduktion fra baseline på ≥ 4 point i SLEDAI-2K
- Intet nyt påvirket organsystem som defineret ved 1 eller flere BILAG A- eller 2 eller flere BILAG B-punkter sammenlignet med baseline
- Ingen forværring fra baseline i lupus-sygdomsaktivitet defineret ved en stigning $\geq 0,30$ point på en 3-point PGA visuel analog skala (VAS)
- Ingen brug af begrænset medicin ud over de tilladte tærskler iht. protokollen
- Ingen seponering af behandlingen.

I Studie 2 var det primære endepunkt British Isles Lupus Assessment Group-baseret Composite Lupus Assessment (BICLA)-respons ved uge 52, defineret som en forbedring i alle organområder med moderat eller svær aktivitet ved *baseline*:

- Reduktion af alle *baseline* BILAG A til B/C/D og *baseline* BILAG B til C/D, og ingen BILAG-forværring i andre organsystemer, som defineret ved ≥ 1 ny BILAG A eller ≥ 2 nye BILAG B
- Ingen forværring fra *baseline* i SLEDAI-2K, hvor forværring defineres som en stigning fra *baseline* på >0 point
- Ingen forværring fra *baseline* i lupus-sygdomsaktivitet, hvor forværring defineres ved en stigning på $\geq 0,30$ point på en 3-point PGA VAS
- Ingen brug af begrænset medicin ud over de tilladte tærskler iht. protokollen
- Ingen seponering af behandlingen.

De sekundære effektendepunkter omfattede i begge studier vedligeholdelse af OCS-reduktion og årlig opblusningsrate. Begge studier vurderede effekten af anifrolumab 300 mg *versus* placebo.

Patientdemografien var generelt ens i begge studier; medianalderen var 41,3 og 42,1 år (interval 18-69), 4,4 % og 1,7 % var ≥ 65 år, 92 % og 93 % var kvinder, 71 % og 60 % var hvide, 14 % og 12 % var sorte/afro-amerikanere, og 5 % og 17 % var asiater i henholdsvis Studie 1 og 2. I begge studier havde 72 % af patienterne høj sygdomsaktivitet (SLEDAI-2K-score ≥ 10). I henholdsvis Studie 1 og 2 havde 47 % og 49 % alvorlig sygdom (BILAG A) i mindst 1 organsystem, og 46 % og 47 % af patienterne havde moderat sygdom (BILAG B) i mindst 2 organsystemer. De mest almindeligt ramte organsystemer (BILAG A eller B ved *baseline*) var de mukokutane systemer (Studie 1: 87 %, Studie 2: 85 %) og muskuloskeletale systemer (Studie 1: 89 %, Studie 2: 88 %).

I Studie 1 og 2 var 90 % af patienterne (begge studier) seropositive for anti-nukleare antistoffer (ANA) og 45 % og 44 % for anti-dobbeltstrengt DNA (anti-dsDNA)-antistoffer; 34 % og 40 % af patienterne havde lav C3, og 21 % og 26 % havde lav C4.

Samtidig standardterapi ved *baseline* inkluderede orale kortikosteroider (Studie 1: 83 %, Studie 2: 81 %), antimalariamidler (Studie 1: 73 %, Studie 2: 70 %) og immunsuppressiva (Studie 1: 47 %, Studie 2: 48 %; herunder azathioprin, methotrexat, mycophenolat og mizoribin). For de patienter, der tog OCS (prednison eller ækvivalent) ved *baseline*, var den gennemsnitlige daglige dosis 12,3 mg i Studie 1 og 10,7 mg i Studie 2. I ugerne 8-40 blev patienterne med *baseline* OCS ≥ 10 mg/dag bedt om at nedtrappe deres OCS-dosis til $\leq 7,5$ mg/dag, medmindre der var en forværring af sygdomsaktiviteten.

For BICLA- og SRI(-4)-respons blev de patienter, som havde seponeret behandlingen før uge 52, anset som ikke-responder. I henholdsvis Studie 1 og 2 seponerede 35 (19 %) og 27 (15 %) patienter, som modtog anifrolumab, og 38 (21 %) og 52 (29 %) patienter, som modtog placebo, behandlingen før uge 52. Resultaterne er vist i tabel 2.

Tabel 2 Virkningsresultater hos voksne med SLE i Studie 1 og Studie 2

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA-respons ved uge 52*				
Respondent-rate, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Forskel % (95 % CI)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
<u>Komponenter af BICLA-respons:</u>				
BILAG-forbedring, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Ingen forværring af SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Ingen forværring af PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Ingen seponering af behandling, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Ingen begrænset brug af medicin ud over den tilladte tærskel ifølge protokollen, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4 respons ved uge 52*				
Respondent-rate, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Forskel % (95 % CI)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Opretholdelse af OCS-reduktion ‡				
Respondent-rate, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Forskel % (95 % CI)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Opblusningsrate				
Årlig opblusningsrate estimat, (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)
Frekvensratio estimat (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; SRI-4: SLE Responder Index.

Alle patienter modtog standardbehandling.

* BICLA og SRI(4) er baseret på det sammensatte estimat, hvor seponering af behandling eller begrænset brug af medicin er en del af responskriterierne.

† Patienter, der afbrød behandlingen eller brugte begrænset medicin ud over den tilladte tærskel ifølge protokollen, betragtes som ikke-respondenter.

‡ Undergruppe af patienter med OCS ≥ 10 mg/dag ved *baseline*. Respondenter blev defineret som patienter med OCS-reduktion til $\leq 7,5$ mg/dag ved uge 40, opretholdt til og med uge 52.

Langtidsforlængelse

Patienter, der gennemførte Studie 1 og 2 (feeder-studier) til og med uge 52, var kvalificerede til at fortsætte med behandling i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 3-årigt LTE-studie. Patienter, som havde fået anifrolumab, enten 150 mg eller 300 mg, i Studie 1 og 2 fik anifrolumab 300 mg i LTE'en. Patienter, som havde fået placebo i Studie 1 og 2 blev genrandomiseret 1:1 til at få enten anifrolumab 300 mg eller placebo, hvilket giver et omtrentligt forhold mellem anifrolumab 300 mg og placebo på 4:1 i LTE'en.

Langtidseffekten blev evalueret hos patienter, som fik anifrolumab 300 mg eller placebo i et feeder-studie og fortsatte med at få samme behandling i LTE'en (anifrolumab N=257; placebo N=112). Heraf fuldførte 69 % af de patienter, som fik anifrolumab (177/257), og 46 % af de patienter, som fik placebo (52/112), i alt 4 års behandling. I uge 208 var den gennemsnitlige SLEDAI-2K-score (SE) 3,4 (0,25) og 4,0 (0,46) hos patienter, som fik henholdsvis anifrolumab (n=140) og placebo (n=44).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med anifrolumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved systemisk lupus erythematosus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) for anifrolumab blev undersøgt hos voksne patienter med SLE efter intravenøse doser fra 100 til 1 000 mg, en gang hver 4. uge, og hos raske frivillige efter en enkelt dosis.

Anifrolumab udviser ikke-lineær PK i dosisintervallet fra 100 mg til 1 000 mg. PK-eksponering faldt hurtigere ved doser under 300 mg hver 4. uge (den anbefalede dosis).

Absorption

Anifrolumab administreres ved intravenøs infusion.

Fordeling

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var den anslåede centrale og perifere distributionsvolumen for anifrolumab henholdsvis 2,93 l (med 26,9 % CV interindividuel variabilitet) og 3,3 l for en patient, der vejer 69,1 kg.

Biotransformation

Anifrolumab er et protein; derfor er der ikke udført specifikke metaboliseringsstudier.

Anifrolumab elimineres ved mål-IFNAR-medieret eliminationsvej og det retikuloendoteliale system, hvor anifrolumab forventes at blive nedbrudt til små peptider og individuelle aminosyrer af proteolytiske enzymer, der er vidt fordelt i kroppen.

Elimination

På grund af mætning af IFNAR1-medieret clearance ved højere doser er eksponeringsstigningerne større end dosis-proportionale.

Fra populations-PK-modellering var den estimerede typiske systemiske clearance (CL) 0,193 l/dag med en 33,0 % CV interindividuel variabilitet. Den mediane CL falder langsomt over tid med en 8,4 % reduktion efter 1 års behandling. Efter langtidsobservationer viste clearance af anifrolumab sig at være stabil fra år 2 til og med år 4 i behandling.

Baseret på populations-PK-analyse var serumkoncentrationer under detektion hos størstedelen (95 %) af patienterne ca. 16 uger efter den sidste dosis anifrolumab, når anifrolumab havde været givet i et år.

Særlige populationer

Der var ingen klinisk meningsfuld forskel i systemisk clearance baseret på alder, race, etnicitet, region, køn, IFN-status eller kropsvægt, der kræver dosisjustering.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Baseret på populations-PK-analyse påvirkede alder (interval 18 til 69 år) ikke clearance af anifrolumab; populations-PK-datasættet omfattede 20 (3 %) patienter ≥65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier for at undersøge virkningen af nedsat nyrefunktion på anifrolumab. Baseret på populations-PK-analyser var anifrolumabs clearance sammenlignelig hos SLE-patienter med let (60-89 ml/min/1,73 m²) og moderat fald i eGFR-værdier (30-59 ml/min/1,73 m²) og patienter med normal nyrefunktion (≥90 ml/min/1,73 m²). SLE-patienter med et alvorligt fald i eGFR eller nyresygdom i slutstadiet (<30 ml/min/1,73 m²) blev ekskluderet fra de kliniske studier; anifrolumab udskilles ikke renalt.

Patienter med UPCR > 2 mg/mg blev ekskluderet fra de kliniske studier. Baseret på populations-PK-analyser påvirkede øget urinprotein/kreatinin-forhold (UPCR) ikke signifikant anifrolumabs clearance.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier for at undersøge effekten af nedsat leverfunktion på anifrolumab.

Som et IgG1-monoklonalt antistof elimineres anifrolumab hovedsageligt via katabolisme og forventes ikke at blive metaboliseret via leverenzymmer, da sådanne ændringer i leverfunktionen sandsynligvis ikke vil have nogen effekt på eliminering af anifrolumab. Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser havde *baseline*-leverfunktionsbiomarkører (ALAT og ASAT $\leq 2,0 \times$ ULN og total bilirubin) ingen klinisk relevant effekt på anifrolumab-clearance.

Interaktioner

Baseret på PK-populationsanalyser påvirkede samtidig brug af orale kortikosteroider, antimalariamidler, immunsuppressiva (inklusive azathioprin, methotrexat, mycophenolat og mizoribin), NSAID'er, ACE-hæmmere, HMG-CoA-reduktasehæmmere ikke signifikant PK af anifrolumab.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi eller toksicitet efter gentagne doser i cynomolgusaber.

Mutagenicitet og karcinogent potentiale

Anifrolumab er et monoklonalt antistof; som sådan er der ikke udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier.

I dyremodeller af IFNAR1-blokade med gnavere er der observeret øget karcinogent potentiale. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Reproduktionstoksicitet

Udviklingstoksicitet

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie, der blev udført på cynomolgusaber, var der en øget forekomst af embryo-føtal tab. Forekomsten af disse fund lå inden for historiske kontrolværdier og var ikke statistisk signifikante. Relevansen af disse fund hos mennesker er ikke kendt. Der blev ikke observeret nogen maternelle eller postnatale udviklingseffekter ved eksponeringer op til ca. 28 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) på AUC-basis. På baggrund af de tilgængelige data kan en potentiel indvirkning af anifrolumab på undfangelse og implantation ikke udelukkes.

Fertilitet

Indvirkning på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke blevet vurderet direkte i dyreforsøg. I det 9 måneders studie med gentagen dosering var der ingen anifrolumab-relaterede bivirkninger på indirekte målinger af mandlig eller kvindelig fertilitet, baseret på sædanalyse, stadiinddeling af spermatogenese, menstruationscyklus, organvægt og histopatologiske fund i reproduktionsorganerne hos cynomolgusaber ved ca. 58 gange MRHD på AUC-basis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat
Lysinhydrochlorid
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Ikke anbrudt hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning til infusion

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i 4 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ikke anbrudt hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses eller rystes.

Fortyndet opløsning til infusion

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,0 ml koncentrat i et klart hætteglas af type I-glas med en elastomer prop og en grå ”flip-off”-aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af opløsning

Saphnelo leveres som et enkelt dosishætteglas. Opløsningen til infusion skal fremstilles og administreres af sundhedspersoner ved hjælp af aseptisk teknik som følger:

1. Hætteglasset inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Saphnelo er en klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklart, misfarvet eller der observeres synlige partikler. Hætteglasset må ikke rystes.
2. Fortynd 2,0 ml Saphnelo infusionsvæske, opløsning i en infusionspose til 50 ml eller 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

3. Bland opløsningen ved at vende den forsigtigt op og ned. Må ikke omrystes.
4. Eventuelt resterende koncentrat i hætteglasset skal bortskaffes.
5. Det anbefales at opløsningen til infusion skal administreres straks efter klargøring. Hvis opløsningen til infusion er blevet opbevaret i køleskab (se pkt. 6.3), skal den opnå stuetemperatur (15 °C – 25 °C) før administration.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1623/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. februar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Saphnelo 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
anifrolumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 2 ml koncentrat indeholder 300 mg anifrolumab (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, lysinhydrochlorid, trehalosedihydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses eller omrystes.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte med lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1623/001

I hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Saphnelo 300 mg sterilt koncentrat
anifrolumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

AstraZeneca

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Saphnelo 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning anifrolumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Saphnelo
3. Sådan skal du bruge Saphnelo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Saphnelo

Saphnelo indeholder det aktive stof anifrolumab, et "monoklonalt antistof" (en type specialiseret protein, der binder sig til et specifikt mål i kroppen).

Hvad bruges Saphnelo til

Saphnelo bruges til behandling af **moderat til svær lupus** (systemisk lupus erythematosus, SLE) hos voksne, hvis sygdom ikke er velkontrolleret med standardbehandling ("orale kortikosteroider", "immunsupprimerende midler" og/eller "malarialægemidler").

Du vil få Saphnelo sammen med din standardbehandling for lupus.

Lupus er en sygdom, hvor systemet, der bekæmper infektioner (immunsystemet) angriber dine egne celler og væv. Dette medfører inflammation og organskader. Det kan påvirke næsten alle organer i kroppen, herunder huden, led, nyrer, hjernen og andre organer. Det kan forårsage smerter, udslæt, hævede led, feber og gøre dig meget træt eller svag.

Hvordan virker Saphnelo

Personer med lupus har et højt niveau af proteiner, der kaldes "type I-interferoner", som stimulerer immunsystemets aktivitet. Anifrolumab binder sig til et mål (en receptor), som disse proteiner virker på og deaktiverer dem. Når deres virkning blokeres på denne måde, kan det mindske inflammationen i din krop, som medfører symptomerne på lupus.

Fordelene ved at bruge Saphnelo

Saphnelo kan hjælpe med at reducere din lupus-sygdomsaktivitet og nedsætte antallet af opblusninger af lupus. Hvis du tager lægemidler, der kaldes "orale kortikosteroider", kan brug af Saphnelo også betyde, at din læge kan nedsætte den daglige dosis af orale kortikosteroider, som er nødvendig for at holde din lupus under kontrol.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Saphnelo

Brug ikke Saphnelo

- hvis du er allergisk over for anifrolumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Saphnelo:

- hvis du på noget tidspunkt tror, du har haft en **allergisk reaktion** på dette lægemiddel (se nedenfor under "Hold øje med tegn på alvorlige allergiske reaktioner og infektioner")
- hvis du får en infektion eller har symptomer på en **infektion** (se nedenfor under "Hold øje med tegn på alvorlige allergiske reaktioner og infektioner")
- hvis du har en længerevarende infektion, eller hvis du har en infektion, der bliver ved med at vende tilbage
- hvis din lupus påvirker dine nyrer eller dit nervesystem
- hvis du har eller har haft kræft
- hvis du for nylig er blevet vaccineret eller planlægger at blive det. Der er visse typer vacciner ("levende" eller "levende, svækkede" vacciner), som du ikke må få, mens du behandles med dette lægemiddel
- hvis du modtager et andet biologisk lægemiddel (som for eksempel belimumab for din lupus).

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får Saphnelo, hvis du er usikker på, om noget af det ovenstående gælder for dig.

Hold øje med tegn på alvorlige allergiske reaktioner og infektioner

Saphnelo kan forårsage **alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi)**, se punkt 4. Søg **straks lægehjælp**, hvis du tror, at du måske har fået en alvorlig allergisk reaktion. Tegnene kan omfatte:

- hævelse af ansigt, tunge eller mund
- vejrtrækningsbesvær
- ørhed, svimmelhed eller uklarehed (på grund af fald i blodtrykket).

Du kan have større risiko for at få en **infektion**, når du er i behandling med Saphnelo. **Fortæl det hurtigst muligt til din læge eller sygeplejerske**, hvis du bemærker tegn på en mulig infektion, herunder:

- feber eller influenza-lignende symptomer
- muskelsmerter
- hoste eller kortåndethed (dette kan være tegn på en infektion i luftvejene, se punkt 4)
- en brændende fornemmelse, når du lader vandet, eller hyppigere vandladning end normalt
- diarré eller mavesmerter
- rødt udslæt på huden, der kan gøre ondt og brænde (dette kan være et tegn på helvedesild, se punkt 4).

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må ikke få dette lægemiddel, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Saphnelo

- Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Fortæl lægen, hvis du for nylig har fået eller snart skal have en vaccination. Der er nogle bestemte typer vacciner, som du ikke må få, mens du bruger dette lægemiddel. Tal med din læge eller sygeplejerske før og under behandlingen med Saphnelo, hvis du er i tvivl.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Det vides ikke, om Saphnelo kan skade dit ufødte barn.

- **Før du begynder behandling med Saphnelo, skal du fortælle din læge, hvis du er gravid** eller tror, du kan være gravid. Lægen vil beslutte, om du kan få dette lægemiddel.
- **Tal med lægen, hvis du planlægger at blive gravid**, mens du er i behandling med dette lægemiddel.
- **Hvis du bliver gravid**, mens du er i behandling med Saphnelo, skal du fortælle det til lægen. Lægen vil sammen med dig beslutte, om du skal stoppe behandlingen med dette lægemiddel.

Amning

- **Før du begynder behandling med Saphnelo, skal du fortælle din læge, hvis du ammer.** Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælken. Lægen vil tale med dig om, hvorvidt du skal stoppe behandlingen med dette lægemiddel, mens du ammer, eller om du skal stoppe med at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Saphnelo

Du vil få Saphnelo af en sygeplejerske eller læge.

- Den anbefalede dosis er 300 mg.
- Det gives via et drop ind i en vene (intravenøs infusion) i løbet af 30 minutter.
- Det gives hver 4. uge.

Hvis du glemmer en aftale om at få Saphnelo, skal du hurtigst muligt ringe til din læge for at aftale en ny tid.

Stop af behandling med Saphnelo

Din læge bestemmer, om du skal stoppe behandlingen med dette lægemiddel.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige allergiske reaktioner:

Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer). **Søg straks lægehjælp, eller tag på nærmeste skadestue**, hvis du får nogen af følgende tegn på en alvorlig allergisk reaktion:

- hævelse af ansigt, tunge eller mund
- vejrtrækningsbesvær
- ørhed, svimmelhed eller uklarhed (på grund af fald i blodtrykket).

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i næse eller hals
- infektion i brystet (*bronkitis*)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner i bihuler eller lunger
- helvedesild (*herpes zoster*) – et rødt udslæt på huden, der kan gøre ondt og brænde
- allergiske reaktioner (*hypersensitivitet*)
- infusionsreaktioner – kan forekomme på tidspunktet for infusionen eller kort tid efter; symptomerne kan omfatte hovedpine, kvalme, opkastning, ekstrem træthed eller svaghed (*fatigue*) og svimmelhed.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- smerter i led (*artragi*)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet er ansvarlig for at opbevare dette lægemiddel. Opbevaringsoplysningerne er som følger:

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses eller rystes.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Saphnelo indeholder:

- Aktivt stof: anifrolumab. Hvert hætteglas indeholder 300 mg anifrolumab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, lysinhydrochlorid, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Saphnelo leveres som en klar til opaliserende, farveløs til let gul koncentreret opløsning.

Saphnelo er tilgængelig i pakninger, der indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

For at forbedre sporbarheden skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Saphnelo leveres som et enkelt-dosis-hætteglas. Infusionsopløsningen skal klargøres og administreres af sundhedspersoner ved brug af aseptisk teknik som følger:

Klargøring af opløsning

1. Hætteglasset inspiceres visuelt for partikler og misfarvning. Saphnelo er en klar til opaliserende, farveløs til let gul opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler. Hætteglasset må ikke rystes.
2. Fortynd 2,0 ml Saphnelo infusionsvæske i en infusionspose til 50 ml eller 100 ml med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.
3. Bland opløsningen ved at vende den forsigtigt op og ned. Må ikke omrystes.
4. Eventuelt resterende koncentrat i hætteglasset skal bortskaffes.
5. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks efter fortynding. Hvis det ikke anvendes straks, er kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller i 4 timer ved stuetemperatur. Bortskaf den fortyndede opløsning, hvis den ikke anvendes inden for dette tidsrum.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens ansvar.

Administration

1. Det anbefales, at opløsningen til infusion skal administreres straks efter klargøring. Hvis opløsningen til infusion er blevet opbevaret i køleskab, skal den opnå stuetemperatur (15 °C til 25 °C) før administration.
2. Administrér infusionsvæsken, opløsning intravenøst over 30 minutter via en intravenøs slange med et sterilt 0,2 til 15 mikron in-line filter eller add-on filter med lav proteinbinding.

3. Når infusionen er afsluttet, skylles infusionssættet med 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning for at sikre, at al infusionsvæsken er administreret.
4. Der må ikke samtidigt administreres andre lægemidler gennem samme infusionslange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for anifrolumab er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data efter markedsføring om artralgi, herunder 11 tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, anses en årsagssammenhæng med anifrolumab som i det mindste mulig. Hertil kommer yderligere 16 tilfælde, hvor tid indtil debut var inden for 14 dage. Derudover er der rapporteret om to tilfælde med positiv rechallenge, inklusive den franske trigger-sag, hvor en årsagssammenhæng anses for sandsynlig. Samlet set giver disse tilfælde tilstrækkelig dokumentation til at understøtte en årsagssammenhæng mellem anifrolumab og artralgi. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende anifrolumab bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for anifrolumab er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende anifrolumab forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.