1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saphnelo 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Saphnelo 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 120 mg anifrolumabu* w 0,8 ml.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 120 mg anifrolumabu* w 0,8 ml.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda ampułko-strzykawka/wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,4 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie lub opiekun pacjenta może podać podskórnie produkt leczniczy Saphnelo, jeśli osoba z fachowego personelu medycznego uzna to za właściwe. Osoba z fachowego personelu medycznego powinna przeszkolić pacjenta w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych zgodnie z „Instrukcją użycia” oraz poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka to 120 mg, podawana we wstrzyknięciu podskórnym co tydzień.

Pominięcie dawki
W przypadku pominięcia dawki podskórnej, należy poinstruować pacjenta, aby podał produkt leczniczy Saphnelo tak szybko, jak to możliwe. Następnie pacjent może rozpocząć leczenie według nowego schematu cotygodniowych wstrzyknięć począwszy od dnia podania pominiętej dawki lub

wznowić podawanie według wcześniejszego schematu, o ile zachowany jest odstęp minimum 3 dni pomiędzy wstrzyknięciami.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dostępna jest ograniczona ilość informacji dotyczących osób w wieku ≥65 lat (n=33); dane o pacjentach w wieku powyżej 75 lat nie są dostępne (patrz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Saphnelo jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub w brzuch, z wyjątkiem miejsc położonych w promieniu do 5 cm od pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest przez pracownika fachowego personelu medycznego lub opiekuna, można także wykorzystać górną część ramienia. Produktu nie należy podawać we wstrzyknięciu w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy doradzić pacjentom, by wstrzykując produkt w tę samą okolicę ciała wybierali miejsce znajdujące się w odstępie co najmniej 3 cm od poprzedniego miejsca wstrzyknięcia.

Szczegółowe wskazówki jak wykonać podskórne wstrzyknięcie produktu leczniczego Saphnelo w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym znajdują się w „Instrukcji użycia”.

Zmiana dróg podania
Jeśli u pacjenta następuje zmiana z podawania dożylnego na podawanie podskórne, pierwsze wstrzyknięcie podskórne należy podać po około 2 tygodniach od ostatniej dawki dożylnej.

Jeśli u pacjenta następuje zmiana z podawania podskórnego na podawanie dożylne, pierwszą infuzję dożylną należy podać około 3 do 4 tygodni po ostatniej dawce podskórnej.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Grupy pacjentów wykluczone z badań klinicznych

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

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

Nadwrażliwość

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

W trwających 52 tygodnie badaniach klinicznych z dożylnym i podskórnym podawaniem leku, ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy) były zgłaszane u 0,5% pacjentów otrzymujących anifrolumab.

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

Zakażenia

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

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

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

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

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

Szczepienia

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

Odpowiedzi immunologiczne na szczepionki inaktywowane oceniono u niewielkiej liczby pacjentów (patrz punkt 4.5).

Nowotwory złośliwe

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

W badaniach klinicznych z dożylnym i podskórnym podawaniem leku trwających 52 tygodnie, nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory skóry) zgłoszono u 0,9% pacjentów otrzymujących anifrolumab, w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo (częstość występowania skorygowana o ekspozycję [ang. exposure-adjusted incidence rate, EAIR]: odpowiednio 0,95 i 0,64 zdarzeń na 100 pacjento-lat [ang. patient years, PY]). Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry, obserwowano u 0,5% i 0,6% pacjentów otrzymujących odpowiednio anifrolumab i placebo. U pacjentów otrzymujących anifrolumab nowotworami złośliwymi obserwowanymi u więcej niż jednego pacjenta były rak piersi i rak płaskonabłonkowy.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdej ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się, by anifrolumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki.

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

Odpowiedź immunologiczna

Szczepionki inaktywowane
Odpowiedź immunologiczną na inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie sezonowej oceniono u niewielkiej liczby dorosłych pacjentów z SLE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, biorących udział w badaniu eksploracyjnym. Odpowiedzi humoralne z wytwarzaniem przeciwciał, wywołane szczepieniem przeciwko wirusowi grypy sezonowej były porównywalne pod względem liczby u pacjentów otrzymujących anifrolumab dodatkowo do standardowego leczenia i u pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe.

Szczepionki żywe
Jednoczesne stosowanie anifrolumabu ze szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi nie było badane (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia produktem leczniczym Saphnelo należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności u ludzi.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Saphnelo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia anifrolumabem były: zakażenie górnych dróg oddechowych (32%), zapalenie oskrzeli (9,8%), reakcja związana z infuzją (9,4%) i półpasiec (5,4%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były półpasiec (0,3%) i zapalenie oskrzeli (0,3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Preferowany termin MedDRA	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli*	Często
	Półpasiec	Często
	Zakażenie układu oddechowego*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często§
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Artralgia	Nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją‡	Często

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

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

‡ Dotyczy tylko dożylnej drogi podania.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania:

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości
W kontrolowanych trwających 52 tygodnie badaniach klinicznych z dożylnym i podskórnym podawaniem leku, częstość występowania reakcji nadwrażliwości wyniosła 2,2% w grupie otrzymującej anifrolumab i 0,5% w grupie otrzymującej placebo. Reakcje nadwrażliwości miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jedno zdarzenie nadwrażliwości w badaniu z podskórnym podawaniem leku doprowadziło do odstawienia anifrolumabu.

W trwających 52 tygodnie badaniach klinicznych z dożylnym podawaniem leku, wszystkie reakcje nadwrażliwości zgłoszono podczas pierwszych sześciu infuzji. Zgłoszono jedną niepożądaną ciężką reakcję nadwrażliwości podczas pierwszej infuzji; pacjent kontynuował leczenie anifrolumabem, a przed kolejnymi infuzjami otrzymywał premedykację.

W programie badań nad SLE reakcję anafilaktyczną zgłoszono u jednego pacjenta i wystąpiła ona po dożylnym podaniu 150 mg anifrolumabu, po czym pacjent otrzymał leczenie i powrócił do stanu sprzed wystąpienia zdarzenia (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z infuzją
W trwających 52 tygodnie kontrolowanych badaniach klinicznych z dożylnym podawaniem leku, częstość występowania reakcji związanych z infuzją wyniosła 9,4% w grupie otrzymującej anifrolumab i 7,1% w grupie otrzymującej placebo. Reakcje związane z infuzją miały nasilenie łagodne do umiarkowanego (najczęstszymi objawami były: ból głowy, nudności, wymioty, uczucie

zmęczenia i zawroty głowy); żadna z tych reakcji nie była ciężka i żadna nie prowadziła do zakończenia leczenia anifrolumabem. Reakcje związane z infuzją były najczęściej zgłaszane na początku leczenia, podczas pierwszej lub drugiej infuzji, a zgłoszenia dotyczące kolejnych infuzji były rzadsze.

Zakażenia układu oddechowego
W trwających 52 tygodnie kontrolowanych badaniach klinicznych z dożylnym i podskórnym podawaniem leku, częstość zgłoszeń w grupie otrzymującej anifrolumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wyniosła: zakażenie górnych dróg oddechowych (32% w por. z 21%), zapalenie oskrzeli (9,8% w por. z 5,2%) oraz zakażenie układu oddechowego (2,8% w por. z 1,2%). Zakażenia były przeważnie zakażeniami nieciężkimi, miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały bez konieczności zakończenia terapii anifrolumabem (patrz punkt 4.4).

Półpasiec
W trwających 52 tygodnie kontrolowanych badaniach klinicznych z dożylnym i podskórnym podawaniem leku, częstość występowania zakażeń półpaścem wyniosła 5,4% w grupie leczonej anifrolumabem i 1,2% w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.4). Średni czas do wystąpienia półpaśca u pacjentów otrzymujących anifrolumab wyniósł 132 dni (zakres: 2-351 dni).

Częstość występowania zmniejszała się z czasem w badaniu LTE (dożylne podawanie leku).

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

Immunogenność

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

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

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

W badaniach III fazy z podskórnym podawaniem leku przeciwciała przeciwlekowe powstałe podczas leczenia wykryto u 9 ze 178 pacjentów (5,1%) leczonych anifrolumabem podczas 52-tygodniowego okresu leczenia, nie wykryto żadnych przeciwciał neutralizujących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Polska
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

U dorosłych pacjentów z SLE dożylne podawanie ≥300 mg anifrolumabu co 4 tygodnie i 120 mg podskórnie raz na tydzień powodowało utrzymującą się neutralizację (≥80%) ekspresji 21 genów należących do genowej sygnatury farmakodynamicznej (PD) interferonów typu I we krwi. Zahamowanie to wystąpiło już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się lub uległo nasileniu w 52-tygodniowym okresie leczenia. Po odstawieniu anifrolumabu na zakończenie 52-tygodniowego okresu leczenia w badaniach klinicznych dotyczących SLE, sygnatura PD IFN typu I w próbkach krwi powróciła do stanu początkowego w ciągu 8 do 12 tygodni.

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

U pacjentów z SLE wyjściowo seropozytywnych pod kątem przeciwciał anty-dsDNA, leczenie anifrolumabem w dawce 300 mg podawanym dożylnie co 4 tygodnie oraz anifrolumabem podawanym podskórnie w dawce 120 mg raz w tygodniu prowadziło do liczbowego spadku miana przeciwciał anty-dsDNA w miarę upływu czasu do tygodnia 52.

U pacjentów z niskim stężeniem składowych dopełniacza (C3 i C4) otrzymujących anifrolumab dożylnie w dawce 300 mg, obserwowano wzrost stężenia składowych dopełniacza w tygodniu 52.

Skuteczność kliniczna

Podanie dożylne
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność anifrolumabu oceniono w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z 52-tygodniowym okresem leczenia (Badanie 1 [TULIP 1] i Badanie 2

[TULIP 2]). Rozpoznanie SLE u pacjentów zostało ustalone na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (1997).

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

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

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

- Redukcja wyniku punktowego SLEDAI-2K o ≥4 punkty w stosunku do wartości wyjściowej;
- Brak zajęcia nowego układu narządów, zdefiniowanego jako 1 lub więcej ocen BILAG A lub 2 lub więcej ocen BILAG B w porównaniu z wartością wyjściową;
- Brak pogorszenia aktywności choroby w stosunku do wartości wyjściowej, definiowanego przez wzrost o ≥0,30 punktów na 3-punktowej wizualnej skali analogowej PGA (VAS);
- Brak stosowania produktów leczniczych objętych ograniczeniami poza wartości progowe dozwolone w protokole;
- Brak przerwania leczenia.

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

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

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

W obu badaniach dane demograficzne pacjentów były na ogół podobne; mediana wieku w Badaniu 1 i Badaniu 2 wyniosła odpowiednio 41,3 i 42,1 lat (zakres 18-69), 4,4% i 1,7% pacjentów było w wieku

≥65 lat, 92% i 93% uczestników stanowiły kobiety, 71% i 60% pacjentów było rasy białej, 14% i 12% było rasy czarnej/afroamerykańskiej, a 5% i 17% było rasy żółtej. W obu badaniach 72% pacjentów miało dużą aktywność choroby (wynik w skali SLEDAI 2K ≥10). W Badaniach 1 i 2 odpowiednio u 48% i 49% pacjentów choroba miała nasilenie ciężkie (BILAG A) w co najmniej 1 układzie narządów, a u 46% i 47% pacjentów choroba miała nasilenie umiarkowane (BILAG B) w co najmniej 2 układach narządów. Układy narządów najczęściej zajęte przez chorobę (BILAG A lub B przed rozpoczęciem udziału w badaniu) to skóra i błony śluzowe (Badanie 1: 87%, Badanie 2: 85%) oraz układ mięśniowo-szkieletowy (Badanie 1: 89%, Badanie 2: 88%).

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

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

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

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

	Badanie 1		**Badanie 2**	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Odpowiedź BICLA w tygodniu 52.*				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Różnica % (95% CI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
Składowe odpowiedzi BICLA:				
Poprawa w skali BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Brak pogorszenia w skali SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Brak pogorszenia wyniku PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Brak zakończenia leczenia, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Brak stosowania produktów leczniczych objętych ograniczeniami poza wartości progowe dozwolone w protokole, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Odpowiedź SRI-4 w tygodniu 52.*				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Różnica % (95% CI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	

	Badanie 1		Badanie 2	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Trwałe zmniejszenie dawki OCS ‡				
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Różnica % (95% CI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Częstość zaostrzeń				
Szacunkowa roczna częstość zaostrzeń, (95% CI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Szacunkowy stosunek częstości (95% CI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

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

Wszyscy pacjenci otrzymywali standardową terapię.

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

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

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

Długotrwałe przedłużenie badania

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

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

Podanie podskórne

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność anifrolumabu podawanego podskórnie oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i 52-tygodniowym okresem leczenia. Wszyscy pacjenci byli w wieku ≥18 lat, rozpoznano u nich SLE według kryteriów klasyfikacyjnych Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (1997, zmodyfikowanych), a występująca u nich choroba miała nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego, z wynikiem ≥6 punktów w skali SLEDAI-2K, poziomem zajęcia narządów na podstawie oceny w skali BILAG oraz z wynikiem ≥1 w skali PGA, pomimo stosowania wyjściowo standardowej terapii przeciwko SLE, składającej się z monoterapii lub dowolnego skojarzenia OCS, leków przeciwmalarycznych i (lub) leków immunosupresyjnych. Podczas badania pacjenci kontynuowali stosowaną wyjściowo terapię przeciwko SLE w stałych dawkach, z wyjątkiem

OCS (prednizon lub jego odpowiednik), w przypadku których stopniowe zmniejszanie dawki było elementem protokołu badania. Pacjenci z ciężką aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek lub ciężką aktywną postacią tocznia z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego byli wykluczeni z badania. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej 120 mg anifrolumabu lub placebo we wstrzyknięciu podskórnym raz w tygodniu.

Określoną *a priori* analizę etapową przeprowadzono, gdy 220 pacjentów poddanych randomizacji ukończyło tydzień 52. lub wycofało się z badania. W tej grupie 89% pacjentów stanowiły kobiety, 78% osób było rasy białej, 7% stanowili Azjaci, a 4% - osoby rasy czarnej/Afroamerykanie. Mediana wieku wyniosła 43 lata (zakres: 19-70). W punkcie początkowym u 67% stwierdzono wysoką aktywność choroby (wynik w skali SLEDAI-2K ≥10), u 45% występowała ciężka postać choroby (BILAG A) w co najmniej 1 układzie narządów, a u 50% choroba w stopniu umiarkowanym (BILAG B) występowała w co najmniej 2 układach narządów. Układy narządów najczęściej dotknięte chorobą (BILAG A lub B w punkcie początkowym) to układ mięśniowo-szkieletowy (95%) oraz błony śluzowe i skóra (92%); u 2% pacjentów był to układ krążeniowo-oddechowy, a u 2% zajęcie domeny narządowej nerek. W punkcie początkowym 95% pacjentów było seropozytywnych pod kątem występowania przeciwciał ANA, a 40% - pod kątem występowania przeciwciał anty-dsDNA; u 33% pacjentów występowało niskie stężenie C3, a u 24% - niskie stężenie C4. Wyjściowo stosowana standardowa terapia przeciwko SLE obejmowała OCS (82%; średnia dawka dobowa (prednizon lub jego odpowiednik) 9,8 mg), leki immunosupresyjne (56%) i leki przeciwmalaryczne (80%). W tygodniach 8-40 od pacjentów stosujących wyjściowo OCS w dawce ≥10 mg/dobę wymagano stopniowego jej zmniejszenia do dawki OCS ≤7,5 mg/dobę, o ile nie nastąpiło pogorszenie aktywności choroby.

Randomizację poddano stratyfikacji według wyjściowego wyniku w skali SLEDAI-2K (<10 w por. z ≥10 punktów), dawki OCS w dniu 1. (<10 mg/dobę w por. z ≥10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) oraz wyników badania sygnatury genowej interferonów (ekspresja wysoka w por. z niską).

W analizach pierwotnych oceniano zmniejszenie całkowitej aktywności choroby, mierzone odpowiedzią BICLA w tygodniu 52. W analizie pośredniej anifrolumab podawany podskórnie w dawce 120 mg powodował statystycznie istotne i klinicznie znaczące zmniejszenie całkowitej aktywności choroby w porównaniu z placebo.

Tabela 3 Odsetek odpowiedzi BICLA w tygodniu 52.

	Anifrolumab 120 mg	**Placebo**
Odsetek odpowiedzi BICLA		
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, % (n/N)*	59,4 (65/109)	43,9 (49/111)
Różnica, % (95% CI)	15,5 (2,3; 28,6)	
Składowe odpowiedzi BICLA‡		
Poprawa w skali BILAG, n (%)	65 (59,5)	49 (44,1)
Brak pogorszenia w skali SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,3)	80 (71,6)
Brak pogorszenia wyniku PGA, n (%)	81 (74,4)	82 (73,7)

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: globalna ocean lekarza; SLEDAI-2K: skala oceny aktywności choroby (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)
Wszyscy pacjenci otrzymywali standardową terapię.

* Pacjentów, którzy zakończyli leczenie lub stosowali produkty lecznicze objęte ograniczeniami, w dawkach wykraczających poza wartości progowe dozwolone w protokole badania lub pacjentów, którzy zmarli uważa się za osoby bez odpowiedzi na leczenie.

‡ Brakujące dane przypisywano z wykorzystaniem wielokrotnej imputacji.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę anifrolumabu badano u dorosłych pacjentów z SLE po podaniu dawek dożylnych wynoszących od 100 do 1 000 mg, raz na 4 tygodnie i dawek podskórnych 120 mg podawanych raz na tydzień oraz u zdrowych ochotników po dożylnym lub podskórnym podaniu dawki pojedynczej.

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

Wchłanianie

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że po podaniu podskórnym szacowana biodostępność anifrolumabu wyniosła około 75%. Ekspozycję w stanie stacjonarnym osiągano po około 16 tygodniach podskórnego podawania.

Dystrybucja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że szacunkowa objętość dystrybucji anifrolumabu w kompartmencie centralnym i obwodowym wyniosła odpowiednio 3,48 l i 1,72 l u pacjenta o masie ciała 68 kg.

Metabolizm

Anifrolumab jest białkiem, dlatego nie przeprowadzono specyficznych badań metabolizmu.

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

Eliminacja

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

Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że szacowany typowy klirens układowy (CL) wyniósł 0,146 l/dobę. Po długotrwałych obserwacjach stwierdzono, że klirens anifrolumabu był stabilny w latach leczenia od 2. do 4. włącznie.

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Pacjenci w podeszłym wieku
Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres od 18 do 70 lat) nie miał wpływu na klirens anifrolumabu; zbiór populacyjnych danych farmakokinetycznych uwzględniał 33 (3%) pacjentów w wieku ≥65 lat.

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

Pacjenci ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu (ang. urine protein/creatinine ratio, UPCR) >2 mg/mg byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że zwiększona wartość UPCR nie miała istotnego wpływu na klirens anifrolumabu.

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

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

Interakcje

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne

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

Działanie mutagenne i rakotwórcze

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

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na rozwój
W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego przeprowadzonych na małpach cynomolgus częstość strat zarodka i płodu była zwiększona; częstość występowania tych zdarzeń mieściła się w

historycznych wartościach kontrolnych i nie była statystycznie istotna. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. Nie obserwowano działania na matkę oraz rozwój pourodzeniowy przy ekspozycji stanowiącej maksymalnie 28-krotność ekspozycji po maksymalnej dawce zalecanej u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD), w oparciu o AUC. Na podstawie dostępnych danych nie można wykluczyć potencjalnego wpływu anifrolumabu na poczęcie i implantację.

Płodność
Wpływ na płodność samców i samic nie był bezpośrednio oceniany w badaniach na zwierzętach. W trwającym 9 miesięcy badaniu z podaniem dawek wielokrotnych nie obserwowano działań niepożądanych związanych z anifrolumabem na pośrednie parametry płodności samców lub samic, w oparciu o analizę nasienia, fazy spermatogenezy, cykl menstruacyjny, masę narządów i wyniki badań histopatologicznych dotyczących narządów rozrodczych u małp cynomolgus skutkujących ekspozycją około 58-krotnie większą od uzyskiwanej po MRHD podanej dożylnie i 52-krotnie większą od uzyskiwanej po MRHD podanej podskórnie, na podstawie AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Lizyny chlorowodorek
Trehaloza dwuwodna
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

4 lata.

W razie potrzeby produkt leczniczy Saphnelo w ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym można przechowywać w temperaturze pokojowej (20 °C – 25 °C), chroniąc przed światłem, przez maksymalnie 7 dni. Po osiągnięciu przez produkt leczniczy Saphnelo w ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym temperatury pokojowej (20 °C – 25 °C) nie należy umieszczać go ponownie w lodówce. Produkt należy wyrzucić, jeżeli nie zostanie zużyty w ciągu 7 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać, nie wstrząsać i nie narażać na działanie wysokich temperatur.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>Ampułko-strzykawka</u>

0,8 ml roztworu w szklanej strzykawce ze szkła typu I, z igłą w rozmiarze 27G, o długości 12,7 mm wykonaną ze stali nierdzewnej, wyposażonej w osłonę igły i ogranicznik tłoka z gumy bromobutylowej. Ampułko-strzykawka składa się z osłony igły, tłoka i poszerzonego kołnierza strzykawki.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

0,8 ml roztworu w szklanej strzykawce ze szkła typu I, z igłą w rozmiarze 27G, o długości 12,7 mm wykonaną ze stali nierdzewnej, wyposażonej w sztywną osłonę igły i ogranicznik tłoka z gumy bromobutylowej. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony składa się ze strzykawki i ręcznego, mechanicznego (sprężynowego) urządzenia do wstrzykiwania.

Wielkość opakowania:
- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
- Opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie postaci muszą znajdować się w obrocie

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

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

1. Wyjąć produkt leczniczy Saphnelo w ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym z lodówki i pozwolić, aby roztwór do wstrzykiwań osiągnął temperaturę pokojową przez 60 minut.

2. Przed podaniem należy uważnie obejrzeć roztwór do wstrzykiwań, czy nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Wyrzucić ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub jeśli zawiera widoczne cząstki.

3. Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Saphnelo za pomocą ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego podano w „Instrukcji użycia”.

Usuwanie

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1623/002 1 ampułko-strzykawka
EU/1/21/1623/003 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/21/1623/004 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
EU/1/21/1623/005 12 (3x4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (opakowanie zbiorcze)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

8 października 2026

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