

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saphnelo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 150 mg Anifrolumab.

Eine Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat enthält 300 mg Anifrolumab (150 mg/ml).

Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1 κ)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen (NS0) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,9.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Saphnelo ist indiziert als *Add-on*-Therapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Arzt initiiert und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung des SLE hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg und wird alle 4 Wochen über eine Dauer von 30 Minuten als intravenöse Infusion gegeben.

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen in der Anamnese kann vor der Infusion von Anifrolumab eine Prämedikation (z. B. ein Antihistaminikum) gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verpasste Dosis

Wenn eine geplante Infusion verpasst wurde, soll diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Ein Mindestabstand von 14 Tagen soll zwischen den Dosen eingehalten werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen nur begrenzt Informationen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (n=20) vor; bei Patienten über 75 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saphnelo ist bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Saphnelo darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) wird Saphnelo als Infusion über 30 Minuten unter Verwendung eines Infusionsschlauchs gegeben, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.

Die Infusionsgeschwindigkeit kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient eine Infusionsreaktion entwickelt.

Spülen Sie das Infusionsset nach dem Ende der Infusion mit 25 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Infusionslösung gegeben wurde.

Nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über denselben Infusionsschlauch geben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patientengruppen, die von den klinischen Studien ausgeschlossen waren

Anifrolumab wurde nicht in Kombination mit anderen Biologika-Therapien, einschließlich auf B-Zellen zielgerichtete Therapien, untersucht. Die Anwendung von Anifrolumab in Kombination mit Biologika-Therapien wird daher nicht empfohlen.

Anifrolumab wurde nicht bei Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems oder schwerer aktiver Lupus Nephritis untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung von Anifrolumab wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In den placebokontrollierten klinischen Studien wurden bei 0,6 % der Patienten, die Anifrolumab erhielten, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) berichtet.

Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen und/oder Überempfindlichkeit in der Anamnese kann vor der Infusion von Anifrolumab eine Prämedikation (z. B. ein Antihistaminikum) gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn eine schwere infusionsbedingte Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) auftritt, soll die Gabe von Anifrolumab umgehend abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Infektionen

Anifrolumab erhöht das Risiko für Atemwegsinfektionen und Herpes Zoster (Fälle von disseminiertem Herpes Zoster wurden beobachtet), siehe Abschnitt 4.8. SLE-Patienten, die auch Immunsuppressiva einnehmen, haben möglicherweise ein höheres Risiko für Herpes-Zoster-Infektionen.

In kontrollierten klinischen Studien traten schwere und zum Teil tödlich verlaufende Infektionen auf, einschließlich bei Patienten, die Anifrolumab erhielten.

Aufgrund seines Wirkmechanismus soll Anifrolumab bei Patienten mit einer chronischen Infektion, mit rezidivierenden Infektionen in der Anamnese oder bekannten Risikofaktoren für eine Infektion mit Vorsicht angewendet werden. Eine Therapie mit Anifrolumab soll bei Patienten mit einer klinisch signifikanten aktiven Infektion nicht begonnen werden, bevor die Infektion abgeheilt ist oder adäquat behandelt wird. Die Patienten sollen angewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine Infektion entwickelt oder auf die Standardtherapie nicht anspricht, soll er engmaschig überwacht werden und es soll sorgfältig geprüft werden, ob die Therapie mit Anifrolumab unterbrochen werden soll, bis die Infektion abgeheilt ist.

Es wurden keine Studien bei Patienten mit einer primären Immundefizienz in der Anamnese durchgeführt.

In den placebokontrollierten klinischen Studien waren Patienten mit einer aktiven Tuberkulose (*tuberculosis*, TBC) oder einer latenten TBC in der Anamnese, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden konnte, ausgeschlossen. Vor Einleitung einer Behandlung mit Anifrolumab bei Patienten mit unbehandelter latenter TBC soll eine Anti-Tuberkulose(Anti-TBC)-Therapie in Erwägung gezogen werden. Anifrolumab soll nicht bei Patienten mit aktiver TBC angewendet werden.

Immunisierung

Es liegen keine Daten zur Immunantwort auf Impfstoffe vor.

Vor Beginn der Behandlung sollte darauf geachtet werden, dass alle entsprechenden Schutzimpfungen gemäß Schutzimpfungs-Empfehlungen abgeschlossen sind. Patienten, die mit Anifrolumab behandelt werden, sollen nicht gleichzeitig eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erhalten.

Malignität

Der Einfluss einer Behandlung mit Anifrolumab auf die potenzielle Entwicklung von Malignomen ist nicht bekannt. Es wurden keine Studien bei Patienten mit Malignomen in der Anamnese durchgeführt. Patienten mit Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen und Gebärmutterhalskrebs, die entweder operativ vollständig entfernt oder ausreichend behandelt worden waren, durften jedoch in die klinischen SLE-Studien aufgenommen werden.

In den placebokontrollierten klinischen Studien wurden in jedweder Dosis maligne Neoplasmen (einschließlich nicht-melanotischer Hautkrebs) bei 1,2 % der Patienten berichtet, die Anifrolumab erhielten, im Vergleich zu 0,6 % der Patienten, die Placebo erhielten (EAIR: 1,2 bzw. 0,7 pro 100 Patientenjahre). Malignome, ausgenommen nicht-melanotischer Hautkrebs, wurden bei 0,7 % bzw. 0,6 % der Patienten beobachtet, die Anifrolumab bzw. Placebo erhielten. Bei den Patienten, die Anifrolumab erhielten, wurden Brust- und Plattenepithelkarzinome bei mehr als einem Patienten beobachtet.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung oder das Wiederauftreten eines Malignoms soll das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Bei Patienten, bei denen sich ein Malignom entwickelt hat, soll die Entscheidung zur Fortführung der Therapie sorgfältig abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht davon auszugehen, dass die Metabolisierung von Anifrolumab durch Leberenzyme oder die Ausscheidung über die Nieren erfolgt.

Bei einer chronischen Entzündung wird die Bildung einiger CYP450-Enzyme durch den Anstieg bestimmter Zytokine unterdrückt. Anifrolumab unterdrückt moderat die Spiegel einiger Zytokine; die Auswirkungen auf die CYP450-Aktivität ist nicht bekannt. Für Patienten, die Arzneimittel erhalten, bei denen es sich um CYP-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite handelt und deren Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), wird eine therapeutische Überwachung empfohlen.

Immunantwort

Die gleichzeitige Anwendung von Anifrolumab und Impfstoffen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangeschaftsverläufe) mit der Anwendung von Saphnelo bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien sind nicht eindeutig in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Saphnelo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anifrolumab in die Muttermilch übergeht. Anifrolumab wurde in der Milch weiblicher Cynomolgus-Affen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist eine Entscheidung darüber zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Saphnelo verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien zeigen keine unerwünschten Wirkungen von Anifrolumab auf indirekte Fertilitätsmesswerte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saphnelo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Anifrolumab waren Infektionen der oberen Atemwege (34 %), Bronchitis (11 %), infusionsbedingte Reaktionen (9,4 %) und Herpes Zoster (6,1 %). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war Herpes Zoster (0,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien berichtet wurden, sind nach MedDRA-Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert, siehe Tabelle 1. Innerhalb jeder SOC sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*	Sehr häufig
	Bronchitis*	Sehr häufig
	Herpes Zoster	Häufig
	Atemwegsinfektion*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich [§]

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen	Häufig

* Gruppierete Begriffe: Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pharyngitis); Bronchitis (einschließlich Bronchitis, virale Bronchitis, Tracheobronchitis); Atemwegsinfektion (einschließlich Atemwegsinfektion, virale Atemwegsinfektion, bakterielle Atemwegsinfektion).

§ Siehe unten „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Die Inzidenz der Überempfindlichkeitsreaktionen betrug 2,8 % in der Anifrolumab-Gruppe und 0,6 % in der Placebogruppe. Alle Überempfindlichkeitsreaktionen wurden innerhalb des Zeitraums der ersten 6 Infusionen berichtet. Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad und führten nicht zum Absetzen der Anifrolumab-Therapie. Gemeldet wurde eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion bei einem Patienten während der ersten Infusion. Der Patient erhielt weiterhin Anifrolumab, wobei vor den nachfolgenden Infusionen jeweils eine Prämedikation gegeben wurde.

Im SLE-Entwicklungsprogramm wurde eine anaphylaktische Reaktion bei 0,1 % (1/837) der Patienten berichtet. Das Ereignis trat nach der Gabe von 150 mg Anifrolumab auf, der Patient wurde behandelt und ist genesen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Inzidenz der infusionsbedingten Reaktionen betrug 9,4 % in der Anifrolumab-Gruppe und 7,1 % in der Placebogruppe. Die infusionsbedingten Reaktionen waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad (die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Schwindel). Keine dieser Reaktionen war schwerwiegend und keine führte zum Absetzen von Anifrolumab. Infusionsbedingte Reaktionen wurden am häufigsten zu Beginn der Behandlung, bei der ersten und zweiten Infusion und seltener bei den nachfolgenden Infusionen berichtet.

Atemwegsinfektionen

Die Melderaten für Anifrolumab im Vergleich zu Placebo betragen: Infektionen der oberen Atemwege (34,4 vs. 23,2 %), Bronchitis (10,7 vs. 5,2 %) und Infektionen der Atemwege (3,3 vs. 1,5 %). Die Infektionen waren überwiegend nicht schwerwiegend, von leichter bis mittlerer Ausprägung und klangen ohne Absetzen der Anifrolumab-Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4).

Herpes Zoster

Die Inzidenz von Herpes-Zoster-Infektionen betrug 6,1 % in der Anifrolumab-Gruppe und 1,3 % in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.4). In den 52-wöchigen klinischen Studien betrug die mittlere Zeit bis zum Auftreten 139 Tage (Bereich 2 – 351 Tage).

Die Herpes-Zoster-Infektionen manifestierten sich vorwiegend auf der Haut, waren von leichter bis mittlerer Ausprägung und klangen ohne Absetzen der Anifrolumab-Therapie ab. Es wurden Fälle mit multidermatomaler Beteiligung und Fälle mit disseminierter Erkrankung (einschließlich Beteiligung des Zentralnervensystems) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In den Phase-III-Studien wurden bei 6 von 352 (1,7 %) der mit Anifrolumab in der empfohlenen Dosierung behandelten Patienten behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) während des 60-wöchigen Studienzeitraums nachgewiesen. Aufgrund methodischer Limitationen ist die klinische Relevanz dieses Befundes nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden SLE-Patienten Dosen von bis zu 1000 mg intravenös gegeben, ohne Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten.

Es gibt keine spezielle Therapie bei einer Überdosierung mit Anifrolumab. Wenn es zu einer Überdosierung kommt, soll der Patient unterstützend behandelt und falls erforderlich entsprechend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA51

Wirkmechanismus

Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa-Antikörper, der mit hoher Spezifität und Affinität an die Untereinheit 1 des Typ-I-Interferonrezeptors (IFNAR1) bindet. Diese Bindung hemmt die Typ-I-IFN-Signaltransduktion und blockiert so die biologische Aktivität von Typ-I-Interferonen. Anifrolumab induziert außerdem die Internalisierung von IFNAR1 und reduziert so die IFNAR1-Anzahl auf der Zelloberfläche, die für die Rezeptorbindung zur Verfügung steht. Die Blockade der rezeptorvermittelten Typ-I-IFN-Signaltransduktion hemmt die Expression des Interferon-stimulierten Gens sowie die nachgelagerten inflammatorischen und immunologischen Prozesse. Die Hemmung des Typ-I-IFN blockiert die Plasmazelldifferenzierung und normalisiert die Untergruppen der peripheren T-Zellen, wodurch das Gleichgewicht zwischen adaptiver und angeborener Immunität, das bei SLE fehlreguliert ist, wiederhergestellt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei erwachsenen Patienten mit SLE zeigte die Gabe von Anifrolumab in Dosen ≥ 300 mg als intravenöse Infusion alle 4 Wochen eine anhaltende Neutralisation (≥ 80 %) der pharmakodynamischen Typ-1-Interferon-Signatur von 21 Genen im Blut. Diese Suppression zeigte sich bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und blieb während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums entweder erhalten oder verstärkte sich weiter. In den klinischen SLE-Studien ging die pharmakodynamische Typ-I-IFN-Gen-Signatur in den Blutproben nach Absetzen von Anifrolumab am Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums innerhalb von 8 bis 12 Wochen zurück auf die Ausgangswerte. Anifrolumab 150 mg intravenös zeigte zu frühen Zeitpunkten eine Gen-Signatur-Suppression unter 20 %, die bis zum Ende des Behandlungszeitraums eine maximale Suppression von unter 60 % erreichte.

Bei SLE-Patienten, die bei Baseline einen positiven Nachweis auf Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper (Anti-dsDNA-Antikörper) hatten, führte die Behandlung mit Anifrolumab 300 mg zu einer numerischen Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper über die Zeit bis Woche 52.

Bei Patienten mit niedrigem Komplement (C3 und C4) wurde bis Woche 52 ein Anstieg der Komplement-Konzentrationen bei den mit Anifrolumab behandelten Patienten beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anifrolumab wurde in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien über einen Behandlungszeitraum von jeweils 52 Wochen untersucht (Studie 1 [TULIP 1] und Studie 2 [TULIP 2]). Bei den Patienten wurde SLE gemäß den Klassifikationskriterien des *American College of Rheumatology* (1997) diagnostiziert.

Alle Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und hatten eine mittelschwere bis schwere Erkrankung gemäß SLE-Krankheitsaktivitätsindex 2000 (*SLE Disease Activity Index 2000*, SLEDAI-2K) von ≥ 6 Punkten, eine Organsystembeteiligung gemäß dem *British Isles Lupus Assessment Group* Index (BILAG-Index) und einen *Physician's Global Assessment Score* (PGA-Score) ≥ 1 , trotz Erhalt einer SLE-Standardtherapie bei Baseline, bestehend aus entweder einem oder einer Kombination mehrerer oraler Kortikosteroide (*oral corticosteroids*, OCS), Antimalariamittel und/oder Immunsuppressiva. Mit Ausnahme der OCS (Prednison oder Äquivalent), für die eine schrittweise Reduktion im Protokoll vorgesehen war, wurde bei den Patienten die bestehende SLE-Therapie in gleicher Dosierung während der klinischen Studien fortgeführt. Patienten mit schwerer aktiver Lupus Nephritis und Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems waren ausgeschlossen. Die Anwendung anderer Biologika sowie Cyclophosphamid war während der klinischen Studien nicht erlaubt. Patienten, die andere Biologika-Therapien erhielten, mussten vor Studieneinschluss eine Auswaschphase von mindestens 5 Halbwertszeiten einhalten. Beide Studien wurden in Nordamerika, Europa, Südamerika und Asien durchgeführt. Die Patienten erhielten Anifrolumab oder Placebo als intravenöse Infusion alle 4 Wochen.

Das Design der Studie 1 (N=457) und das der Studie 2 (N=362) war ähnlich.

In Studie 1 war der primäre Endpunkt das Ansprechen im *SLE-Responder-Index* (SRI-4), definiert als das Erreichen jedes der folgenden Kriterien in Woche 52 im Vergleich zur Baseline:

- Verringerung um ≥ 4 Punkte im SLEDAI-2K im Vergleich zur Baseline;
- Keine neue Organsystembeteiligung, definiert als 1 oder mehr BILAG A Items oder 2 oder mehr BILAG B Items im Vergleich zur Baseline;
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität im Vergleich zur Baseline, definiert als ein Anstieg von $\geq 0,30$ Punkten auf der 3-Punkt-PGA visuellen Analogskala (VAS);
- Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus;
- Kein Therapieabbruch.

In Studie 2 war der primäre Endpunkt das Ansprechen im *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment* (BICLA) in Woche 52, definiert als Verbesserung in allen Organdomänen, die eine moderate oder schwere Krankheitsaktivität bei Baseline aufwiesen:

- Verringerung aller zur Baseline bestandenen BILAG A Items auf B/C/D und zur Baseline bestandenen BILAG B Items auf C/D und keine BILAG-Verschlechterung in anderen Organsystemen, definiert als ≥ 1 neues BILAG A Item oder ≥ 2 neue BILAG B Items;
- Keine Verschlechterung im SLEDAI-2K im Vergleich zur Baseline, wobei Verschlechterung definiert ist als ein Anstieg von > 0 Punkten im Vergleich zur Baseline;
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität im Vergleich zur Baseline, wobei Verschlechterung definiert ist als ein Anstieg von $\geq 0,30$ Punkten auf der 3-Punkt-PGA-VAS;
- Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus;
- Kein Therapieabbruch.

Die in beiden Studien erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Aufrechterhaltung der OCS-Reduktion und die jährliche Schubrate. Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit von Anifrolumab 300 mg im Vergleich zu Placebo.

Die demographischen Merkmale der Patienten waren in beiden Studien generell vergleichbar; in den Studien 1 bzw. 2 betrug das mediane Alter 41,3 bzw. 42,1 Jahre (Bereich 18 – 69 Jahre), 4,4 % bzw. 1,7 % waren ≥ 65 Jahre, 92 % bzw. 93 % waren weiblich, 71 % bzw. 60 % waren Weiß, 14 % bzw. 12 % waren Schwarz/Afroamerikaner und 5 % bzw. 17 % waren Asiaten. In beiden Studien hatten 72 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Score ≥ 10 Punkte). In den Studien 1 bzw. 2 hatten 47 % bzw. 49 % eine schwere Erkrankung (BILAG A) in mindestens einem Organsystem und 46 % bzw. 47 % der Patienten hatten eine mittelschwere Erkrankung (BILAG B) in mindestens zwei Organsystemen. Die am häufigsten beteiligten Organsysteme (BILAG A oder B bei Baseline) waren das mukokutane (Studie 1: 87 %, Studie 2: 85 %) und das muskuloskeletale System (Studie 1: 89 %, Studie 2: 88 %).

In den Studien 1 bzw. 2 waren 90 % der Patienten seropositiv auf antinukleäre Antikörper (ANA) und 45 % bzw. 44 % auf Anti-dsDNA-Antikörper; 34 % bzw. 40 % der Patienten hatten niedrige C3-, 21 % bzw. 26 % hatten niedrige C4-Konzentrationen.

Die Standardtherapie bei Baseline umfasste orale Kortikosteroide (Studie 1: 83 %, Studie 2: 81 %), Antimalariamittel (Studie 1: 73 %, Studie 2: 70 %) und Immunsuppressiva (Studie 1: 47 %, Studie 2: 48 %; einschließlich Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat und Mizoribin). Bei den Patienten, die bei Baseline OCS (Prednison oder Äquivalent) erhielten, betrug die mittlere Tagesdosis 12,3 mg in Studie 1 und 10,7 mg in Studie 2. Während der Wochen 8 – 40 sollen Patienten mit einer OCS-Dosis von ≥ 10 mg/Tag bei Baseline ihre OCS-Dosis möglichst auf $\leq 7,5$ mg/Tag schrittweise reduzieren, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung des Krankheitszustandes.

Patienten, die die Behandlung vor Woche 52 beendeten, wurden in Bezug auf das Ansprechen im BICLA und SRI-4 als Non-Responder gewertet. In Studie 1 bzw. Studie 2 beendeten 35 (19 %) bzw. 27 (15 %) der Patienten, die Anifrolumab erhielten, und 38 (21 %) bzw. 52 (29 %) der Patienten, die Placebo erhielten, die Behandlung vor Woche 52. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse bei Erwachsenen mit SLE in Studie 1 und Studie 2

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA-Response in Woche 52*				
Ansprechrate in % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Differenz in % (95%-KI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
<u>Komponenten der BICLA-Response:</u>				
BILAG-Verbesserung, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Keine Verschlechterung des SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Keine Verschlechterung des PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Kein Therapieabbruch, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
SRI-4-Response in Woche 52*				
Ansprechrates in % (n/N) [†]	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Differenz in % (95%-KI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Andauernde OCS-Reduktion ‡				
Ansprechrates in % (n/N) [†]	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Differenz in % (95%-KI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Schubrate				
Geschätzte jährliche Schubrate, (95%-KI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Geschätzte Rate-Ratio (95%-KI)	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 Patienten erhielten eine Standardtherapie.

* BICLA und SRI-4 basieren auf der zusammengesetzten Annäherung des Behandlungseffektes (*Composite Estimand*), welche Therapieabbruch oder die Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel als Teil der Responsekriterien beinhaltet.

† Patienten, die die Therapie abgesetzt oder anwendungsbeschränkte Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über den im Studienprotokoll festgelegten Grenzwert hinaus angewendet haben, gelten als Non-Responder.

‡ Subgruppe der Patienten mit OCS ≥ 10 mg/Tag bei Baseline. Responder waren definiert als Patienten mit einer OCS-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag in Woche 40, anhaltend bis Woche 52.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Anifrolumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von systemischem Lupus erythematosus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Anifrolumab wurde bei erwachsenen SLE-Patienten nach Gabe intravenöser Dosen zwischen 100 und 1000 mg einmal alle 4 Wochen und bei gesunden Freiwilligen nach Gabe einer Einmaldosis untersucht.

Anifrolumab weist im Dosisbereich zwischen 100 mg bis 1000 mg eine nichtlineare Pharmakokinetik auf. Die PK-Exposition nahm bei Dosen unterhalb von 300 mg alle 4 Wochen (empfohlene Dosis) schneller ab.

Resorption

Anifrolumab wird als intravenöse Infusion gegeben.

Verteilung

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse betragen die geschätzten zentralen bzw. peripheren Verteilungsvolumina für Anifrolumab 2,93 Liter (Variationskoeffizient der interindividuellen Variabilität von 26,9 %) bzw. 3,3 Liter bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 69,1 kg.

Biotransformation

Da Anifrolumab ein Protein ist, wurden keine speziellen Studien zur Metabolisierung durchgeführt.

Anifrolumab wird gezielt über den IFNAR-vermittelten Eliminationsweg und über das retikuloendotheliale System eliminiert. Es wird davon ausgegangen, dass Anifrolumab dort durch im Körper weit verbreitete proteolytische Enzyme in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Aufgrund der Sättigung der IFNAR1-vermittelten Clearance bei höheren Dosen sind die Anstiege der Exposition überproportional zur Dosis.

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Modelle betrug die geschätzte typische systemische Clearance (CL) 0,193 Liter/Tag mit einem Variationskoeffizienten der interindividuellen Variabilität von 33,0 %. Die mediane CL nimmt über die Zeit langsam ab, mit einer Reduktion von 8,4 % nach 1 Behandlungsjahr.

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse lagen die Serumkonzentrationen bei der Mehrzahl der Patienten (95 %) etwa 16 Wochen nach der letzten Anifrolumab-Dosis unterhalb der Nachweisgrenze, wenn Anifrolumab für ein Jahr gegeben wurde.

Besondere Patientengruppen

Es zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei der systemischen Clearance auf Grundlage von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Region, Geschlecht, IFN-Status oder Körpergewicht, die eine Dosisanpassung erforderlich machen würden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Lebensalter (Bereich 18 – 69 Jahre) keinen Einfluss auf die Clearance von Anifrolumab; der populationspharmakokinetische Datensatz umfasste 20 (3 %) Patienten, die älter als 65 Jahre waren.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf Anifrolumab durchgeführt. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen waren die Werte der Anifrolumab-Clearance bei SLE-Patienten mit leicht (60-89 ml/min/1,73 m²) und moderat verringerter eGFR (30-59 ml/min/1,73 m²) mit denen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 90 ml/min/1,73 m²) vergleichbar. SLE-Patienten mit starker Verringerung der eGFR oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (< 30 ml/min/1,73 m²) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen; Anifrolumab wird nicht über die Nieren abgebaut.

Patienten mit einem Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (*urine protein/creatinine ratio*, UPCR) von > 2 mg/mg waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Auf Grundlage der populationspharmakokinetischen Analysen hatte ein erhöhter UPCR-Wert keinen signifikanten Einfluss auf die Anifrolumab-Clearance.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen klinischen Studien zu den Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf Anifrolumab durchgeführt.

Da Anifrolumab als monoklonaler IgG1-Antikörper hauptsächlich über den Katabolismus eliminiert und vermutlich nicht über Leberenzyme verstoffwechselt wird, haben Veränderungen der Leberfunktion wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Elimination von Anifrolumab. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen zeigten die zur Baseline gemessenen Biomarker

für die Leberfunktion (ALT und AST $\leq 2,0 \times$ ULN sowie Gesamtbilirubin) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Anifrolumab-Clearance.

Wechselwirkungen

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen hatte die gleichzeitige Anwendung von oralen Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, Immunsuppressiva (einschließlich Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat und Mizoribin), NSAR, ACE-Hemmern und HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Anifrolumab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prälinik

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Mutagenität und Karzinogenität

Anifrolumab ist ein monoklonaler Antikörper, daher wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

In Nager-Modellen mit IFNAR1-Blockade wurde ein erhöhtes kanzerogenes Potenzial beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Entwicklungstoxizität

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Cynomolgus-Affen war die Inzidenz embryofetaler Verluste erhöht; die Inzidenz dieser Befunde lag innerhalb der historischen Kontrollwerte und war statistisch nicht signifikant. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt. Es wurden keine maternalen oder postnatalen Entwicklungseffekte bei Expositionen beobachtet, die auf Grundlage der AUC dem bis zu etwa 28-Fachen der empfohlenen maximalen Dosis beim Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) entsprachen. Auf Grundlage der verfügbaren Daten kann eine mögliche Auswirkung von Anifrolumab auf die Konzeption und Nidation nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht direkt untersucht. In der 9-monatigen Studie mit wiederholter Gabe zeigten sich bei Cynomolgus-Affen beim ungefähr 58-Fachen der MRHD auf Basis der AUC keine Anifrolumab-bezogenen Auswirkungen auf indirekte Messwerte für die männliche oder weibliche Fertilität, basierend auf Samenanalyse, Spermatogenese-Stadien, Menstruationszyklus, Organgewichten und histopathologischen Befunden in den Reproduktionsorganen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Lysinhydrochlorid
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Lösung umgehend verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrungsdauer soll normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren oder schütteln.

Verdünnte Infusionslösung

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,0 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Klarglas mit einem Gummistopfen (Elastomer) und einem grauen Aluminiumverschluss mit einer Flip-off-Kappe.

Packungsgröße zu je 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Saphnelo wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert. Die Infusionslösung soll wie folgt von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen vorbereitet und verabreicht werden:

Zubereitung der Lösung

1. Überprüfen Sie die Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung. Saphnelo ist eine klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel sichtbar sind. Schütteln Sie die Flasche nicht.
2. Verdünnen Sie 2,0 ml Saphnelo-Infusionslösungskonzentrat in einem 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml).

3. Mischen Sie die Lösung durch behutsames Umschwenken. Nicht schütteln.
4. In der Durchstechflasche verbliebenes Konzentrat muss verworfen werden.
5. Es wird empfohlen, die Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung zu verabreichen. Wenn die Infusionslösung in einem Kühlschrank aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 6.3), lassen Sie sie vor der Verabreichung Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) erreichen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1623/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
151 85 Södertälje
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saphnelo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Anifrolumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 2 ml Konzentrat enthält 300 mg Anifrolumab (150 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Lysinhydrochlorid, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.
Zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren. Nicht schütteln.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1623/001 1 Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Saphnelo 300 mg steriles Konzentrat
Anifrolumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Saphnelo 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Anifrolumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Saphnelo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?
3. Wie ist Saphnelo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Saphnelo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Saphnelo und wofür wird es angewendet?

Was ist Saphnelo?

Saphnelo ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Anifrolumab enthält, der ein „monoklonaler Antikörper“ ist (eine Art spezifisches Protein [Eiweiß], das an eine bestimmte Zielstruktur im Körper bindet).

Wofür wird Saphnelo angewendet?

Saphnelo wird zur Behandlung von **mittelschwerem bis schwerem Lupus** (systemischem Lupus erythematodes, SLE) bei Erwachsenen angewendet, deren Erkrankung durch eine Standardbehandlung („orale Kortikosteroide“, „Immunsuppressiva“ und/oder „Antimalariamittel“) nicht gut kontrolliert ist.

Sie erhalten Saphnelo zusätzlich zu Ihren gewohnten Lupus-Arzneimitteln.

Lupus ist eine Erkrankung, bei der das körpereigene System, das Infekte abwehrt (das Immunsystem), Ihre eigenen Zellen und Gewebe angreift. Das führt zu Entzündungen und Organschäden. Die Erkrankung kann fast alle Organe des Körpers betreffen, darunter die Haut, Gelenke, Nieren, das Gehirn und andere Organe. Sie kann Schmerzen, Ausschlag und Schwellungen in den Gelenken sowie Fieber verursachen und dazu führen, dass Sie sich sehr müde oder schwach fühlen.

Wie Saphnelo wirkt

Patienten mit Lupus haben hohe Konzentrationen von Proteinen, sogenannte „Typ-I-Interferone“, welche die Aktivität des Immunsystems stimulieren. Anifrolumab bindet an eine bestimmte Zielstruktur (Rezeptor), an der diese Proteine wirken, und stoppt so deren Wirkung. Das Blockieren ihrer Wirkung auf diese Weise kann helfen, die Entzündungen in Ihrem Körper zu verringern, die die Lupus-Symptome verursachen.

Nutzen einer Anwendung von Saphnelo

Saphnelo kann helfen, die Aktivität Ihrer Lupus-Erkrankung zu vermindern und die Anzahl Ihrer Lupus-Schübe zu verringern. Falls Sie bestimmte Arzneimittel, sogenannte „orale Kortikosteroide“, einnehmen, trägt die Anwendung von Saphnelo möglicherweise auch dazu bei, dass Ihr Arzt die für die Kontrolle Ihres Lupus benötigte Kortikosteroid-Tagesdosis verringern kann.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Saphnelo beachten?

Saphnelo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Anifrolumab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Saphnelo bei Ihnen angewendet wird,

- wenn Sie glauben, dass Sie jemals eine **allergische Reaktion** auf dieses Arzneimittel hatten (siehe unter „Achten Sie auf Anzeichen von schwerwiegenden allergischen Reaktionen und Infektionen“).
- wenn Sie eine Infektion bekommen oder Symptome einer **Infektion** haben (siehe unter „Achten Sie auf Anzeichen von schwerwiegenden allergischen Reaktionen und Infektionen“).
- wenn Sie an einer länger andauernden Infektion leiden oder wenn Sie an einer Infektion leiden, die immer wieder auftritt.
- wenn Ihre Nieren oder Ihr Nervensystem von der Lupus-Erkrankung betroffen sind.
- wenn Sie eine Krebserkrankung haben oder früher schon einmal hatten.
- wenn Sie kürzlich eine Impfung hatten oder eine Impfung planen. Sie sollen bestimmte Impfstoffe nicht erhalten („Lebendimpfstoffe“ oder „attenuierte Lebendimpfstoffe“), solange Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.
- wenn Sie ein anderes biologisches Arzneimittel erhalten (wie z. B. Belimumab zur Behandlung Ihres Lupus).

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, wenden Sie sich vor der Anwendung von Saphnelo an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Achten Sie auf Anzeichen von schwerwiegenden allergischen Reaktionen und Infektionen

Saphnelo kann möglicherweise **schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie)** auslösen (siehe Abschnitt 4). **Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt**, wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen möglicherweise eine schwerwiegende allergische Reaktion aufgetreten ist. Zu den Anzeichen können zählen:

- Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Mund
- Probleme beim Atmen
- Ohnmacht, Schwindel, Benommenheit (aufgrund eines Blutdruckabfalls).

Wenn Sie mit Saphnelo behandelt werden, können Sie möglicherweise anfälliger für Infektionen sein.

Wenden Sie sich schnellstmöglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Anzeichen einer möglichen Infektion bemerken, wie:

- Fieber oder grippeähnliche Symptome
- Muskelschmerzen
- Husten oder Kurzatmigkeit (dies können Anzeichen für eine Atemwegsinfektion sein, siehe Abschnitt 4)
- brennendes Gefühl beim Wasserlassen oder häufiges Wasserlassen
- Durchfall oder Bauchschmerzen

- roter Hautausschlag, der Schmerzen und Brennen verursachen kann (dies kann ein Anzeichen für eine Gürtelrose sein, siehe Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren anwenden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Saphnelo zusammen mit anderen Arzneimitteln

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder geimpft werden sollen. Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel, sollen Sie bestimmte Impfstoffe nicht erhalten. Wenn Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor und während der Behandlung mit Saphnelo mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Es ist nicht bekannt, ob Saphnelo Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.

- **Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung mit Saphnelo, wenn Sie schwanger sind** oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel bekommen können.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden möchten.**
- Informieren Sie Ihren Arzt, **wenn Sie während der Behandlung mit Saphnelo schwanger werden.** Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob die Behandlung mit diesem Arzneimittel beendet werden muss.

Stillzeit

- **Informieren Sie Ihren Arzt vor Beginn der Behandlung mit Saphnelo, wenn Sie stillen.** Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrechen sollten, solange Sie stillen, oder ob Sie abstillen sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist Saphnelo anzuwenden?

Saphnelo wird Ihnen vom medizinischen Fachpersonal oder von einem Arzt gegeben.

- Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg.
- Es wird durch einen Tropf in eine Vene (intravenöse Infusion) über 30 Minuten verabreicht.
- Die Infusion wird alle 4 Wochen verabreicht.

Wenn Sie einen Termin zur Gabe von Saphnelo verpassen, wenden Sie sich baldmöglichst an Ihren Arzt, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Beendigung der Behandlung mit Saphnelo

Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Behandlung mit diesem Arzneimittel bei Ihnen beendet werden soll.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen:

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen). **Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder gehen Sie in die Notfallambulanz des nächstgelegenen Krankenhauses**, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion bekommen:

- Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Mund
- Probleme beim Atmen
- Ohnmacht, Schwindel, Benommenheit (aufgrund eines Blutdruckabfalls).

Sonstige Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen der Nasenschleimhaut oder des Rachens
- Infektion der oberen Atemwege (*Bronchitis*)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen der Nasennebenhöhlen oder der Lunge
- Gürtelrose (*Herpes Zoster*) – ein roter Hautausschlag, der Schmerzen und Brennen verursachen kann
- allergische Reaktionen (*Überempfindlichkeitsreaktionen*)
- infusionsbedingte Reaktionen – diese können während der Infusion oder kurz nach der Infusion auftreten. Symptome sind unter anderem Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, starkes Erschöpftheits- oder Schwächegefühl (*Fatigue*) und Schwindelgefühl.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Saphnelo aufzubewahren?

Der Arzt, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels verantwortlich. Es gelten folgende Aufbewahrungsbedingungen:

- Dieses Arzneimittel darf nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren oder schütteln.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Saphnelo enthält

- Der **Wirkstoff** ist Anifrolumab. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Anifrolumab.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Lysinhydrochlorid, Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Saphnelo aussieht und Inhalt der Packung

Saphnelo wird als klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Konzentratlösung zur Verfügung gestellt.

Saphnelo ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Um die Rückverfolgbarkeit zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Saphnelo wird als Einzeldosis-Durchstechflasche geliefert. Die Infusionslösung soll wie folgt von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen vorbereitet und gegeben werden:

Zubereitung der Lösung

1. Überprüfen Sie die Durchstechflasche visuell auf Partikel und Verfärbung. Saphnelo ist eine klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung. Verwerfen Sie die Durchstechflasche,

wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel sichtbar sind. Schütteln Sie die Flasche nicht.

2. Verdünnen Sie 2 ml Saphnelo-Infusionslösungskonzentrat in einem 100-ml-Infusionsbeutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml).
3. Mischen Sie die Lösung durch behutsames Umschwenken. Nicht schütteln.
4. In der Durchstechflasche verbliebenes Konzentrat muss verworfen werden.
5. Aus mikrobiologischer Sicht soll die gebrauchsfertige Lösung umgehend verwendet werden. Bei nicht umgehender Verwendung der gebrauchsfertigen Lösung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und für 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Verwerfen Sie die verdünnte Lösung, wenn sie nicht innerhalb dieser Zeit verwendet wird.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht umgehend verwendet wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Verabreichung

1. Es wird empfohlen, die Infusionslösung umgehend nach der Zubereitung zu verabreichen. Wenn die Infusionslösung in einem Kühlschrank aufbewahrt wurde, lassen Sie sie vor der Verabreichung Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) erreichen.
2. Verabreichen Sie die Infusion über 30 Minuten intravenös unter Verwendung eines Infusionsschlauchs, der einen sterilen 0,2- oder 0,22-Mikrometer-In-line-Filter mit geringer Proteinbindung enthält.
3. Spülen Sie das Infusionsset nach dem Ende der Infusion mit 25 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml), um sicherzustellen, dass die gesamte Infusionslösung gegeben wurde.
4. Geben Sie nicht gleichzeitig andere Arzneimittel über denselben Infusionsschlauch.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.