

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Saphnelo 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution à diluer pour perfusion contient 150 mg d'anifrolumab.

Un flacon de 2,0 mL de solution à diluer contient 300 mg d'anifrolumab (150 mg/mL).

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ), qui est produit dans des cellules de myélome de souris (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution transparente à opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,9.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Saphnelo est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un Lupus Erythémateux Systémique (LES) modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du LES.

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg, administrée par perfusion intraveineuse d'une durée de 30 minutes, toutes les 4 semaines.

Chez les patients ayant des antécédents de réactions liées à la perfusion, une prémédication (par exemple, un antihistaminique) peut être administrée avant la perfusion d'anifrolumab (voir rubrique 4.4).

Oubli de dose

Si une perfusion n'a pas été réalisée au moment où elle était programmée, le traitement doit être administré dès que possible. Les doses doivent être espacées de 14 jours au minimum.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il existe des informations limitées chez les patients âgés ≥ 65 ans (n=20) ; aucune donnée n'est disponible chez les patients de plus de 75 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il n'existe aucune expérience chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Saphnelo chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse.

Saphnelo ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou bolus.

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), Saphnelo est administré en perfusion pendant 30 minutes à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre en ligne stérile de 0,2 à 15 microns à faible fixation protéinique ou un filtre supplémentaire.

Le débit de perfusion peut être ralenti ou l'administration peut être interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion.

Une fois la perfusion terminée, le dispositif de perfusion doit être rincé avec 25 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection afin de s'assurer que toute la solution pour perfusion a été administrée.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Groupe de patients exclus des études cliniques

L'anifrolumab n'a pas été étudié en association avec d'autres thérapies d'origine biologique, y compris les thérapies ciblant les lymphocytes B. Par conséquent, le traitement par anifrolumab n'est pas recommandé en association avec des thérapies d'origine biologique.

L'anifrolumab n'a pas été étudié chez les patients présentant un lupus actif sévère du système nerveux central ou une néphrite lupique active sévère (voir rubrique 5.1).

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, ont été rapportées après l'administration de l'anifrolumab (voir rubrique 4.8).

Dans les essais cliniques de 52 semaines contrôlés contre placebo, des réactions graves d'hypersensibilité (y compris un œdème de Quincke) ont été rapportées chez 0,6 % des patients recevant de l'anifrolumab.

Chez les patients ayant des antécédents de réactions liées à la perfusion et/ou d'hypersensibilité, une prémédication (par ex. un antihistaminique) peut être administrée avant la perfusion d'anifrolumab (voir rubrique 4.2).

En cas de réaction sévère liée à la perfusion ou d'hypersensibilité (par exemple, anaphylaxie), l'administration de l'anifrolumab doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Infections

L'anifrolumab augmente le risque d'infections respiratoires et de zona (des événements de zona disséminé ont été observés), voir rubrique 4.8. Les patients atteints de LES prenant également des immunosuppresseurs peuvent présenter un risque majoré aux infections à zona.

Dans les essais cliniques contrôlés, des infections graves et parfois fatales (incluant des pneumonies) sont apparues, y compris chez des patients recevant l'anifrolumab.

En raison de son mécanisme d'action, l'anifrolumab doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une infection chronique, des antécédents d'infections récidivantes ou des facteurs de risque connus d'infection. Le traitement par l'anifrolumab ne doit pas être initié, chez les patients ayant une infection active cliniquement significative, avant que l'infection ne soit résolue ou correctement traitée. Les patients doivent être informés de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'infection cliniquement significative. Si un patient développe une infection, ou s'il ne répond pas au traitement standard, il doit être surveillé attentivement et l'interruption du traitement par l'anifrolumab jusqu'à la résolution de l'infection doit être envisagée.

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant des antécédents d'immunodéficience primaire.

Les essais cliniques contrôlés par placebo ont exclu les patients ayant des antécédents de tuberculose active ou de tuberculose latente chez qui un traitement adéquat n'a pu être confirmé. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'initier le traitement par l'anifrolumab chez les patients présentant une tuberculose latente non traitée. L'anifrolumab ne doit pas être administré chez les patients présentant une tuberculose active.

Vaccination

Aucune donnée n'est disponible sur la réponse immunitaire aux vaccins.

Avant l'initiation du traitement, il convient de considérer l'administration de tous les vaccins appropriés conformément aux recommandations vaccinales applicables. L'utilisation concomitante de vaccins vivants ou atténués doit être évitée chez les patients traités par l'anifrolumab.

Cancer

L'impact du traitement par l'anifrolumab sur le développement potentiel de cancers n'est pas connu. Il n'a pas été conduit d'études chez des patients ayant des antécédents de cancer ; toutefois, les patients ayant un carcinome épidermoïde ou basocellulaire ou un cancer du col utérin totalement excisé ou correctement traité étaient éligibles au recrutement dans les essais cliniques sur le LES.

Dans les essais cliniques de 52 semaines contrôlés contre placebo, à n'importe quelle dose, un néoplasme malin (y compris les cancers cutanés non mélaniques) a été rapporté chez 1,2 % des patients recevant l'anifrolumab, contre 0,6 % des patients recevant du placebo (taux d'incidence ajusté à l'exposition - *exposure-adjusted incidence rate* [EAIR] : 1,2 et 0,7 événements pour 100 patients-années (PA), respectivement). Des tumeurs malignes, à l'exclusion des cancers cutanés non mélaniques, ont été observées chez 0,7 % et 0,6 % des patients recevant l'anifrolumab et le placebo, respectivement. Chez les patients recevant l'anifrolumab, les cancers ayant été observés chez plus d'un patient sont le cancer du sein et le carcinome épidermoïde.

Chez les patients présentant des facteurs de risque connus de développement ou de réapparition d'un cancer, il convient de tenir compte du rapport bénéfice-risque individuel. La prudence s'impose lorsque la poursuite du traitement est envisagée chez des patients développant un cancer.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'anifrolumab ne devrait pas subir de métabolisme par les enzymes hépatiques ni d'élimination rénale.

La formation de certaines enzymes CYP450 est supprimée par l'augmentation des niveaux de certaines cytokines au cours de l'inflammation chronique. L'anifrolumab supprime modestement les niveaux de certaines cytokines ; l'impact sur l'activité du CYP450 est inconnu. Chez les patients traités par d'autres médicaments qui sont des substrats du CYP avec un index thérapeutique étroit, où la dose est ajustée individuellement (par exemple, warfarine), une surveillance thérapeutique est recommandée.

Réponse immunitaire

L'administration concomitante d'anifrolumab avec des vaccins n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation de Saphnelo chez la femme enceinte.

Les études de toxicité effectuées chez l'animal sont non concluantes concernant la reproduction (voir rubrique 5.3).

Saphnelo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception, sauf si les bénéfices possibles justifient le risque potentiel.

Allaitement

On ne sait pas si l'anifrolumab est excrété dans le lait maternel. L'anifrolumab a été détecté dans le lait de singes cynomolgus femelles (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Saphnelo en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'Homme.

Les études animales n'indiquent pas d'effets indésirables de l'anifrolumab sur les tests indirects de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Saphnelo n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours du traitement par l'anifrolumab étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (34 %), bronchite (11 %), réaction liée à la perfusion (9,4 %) et zona (6,1 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent était le zona (0,4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des essais cliniques contrôlés et des données de post-commercialisation sont présentés selon la classification par système de classe d'organe (SOC) MedDRA, voir le Tableau 1. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les termes préférentiels sont organisés par fréquence décroissante, puis par gravité décroissante. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables

SOC MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures*	Très fréquent
	Bronchite*	Très fréquent
	Zona	Fréquent
	Infection des voies respiratoires*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Peu fréquent [§]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie	Indéterminée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion	Fréquent

* Termes groupés : Infections des voies respiratoires supérieures (incluant Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinopharyngite, Pharyngite) ; Bronchite (incluant Bronchite, Bronchite virale, Trachéobronchite) ; Infection des voies respiratoires (incluant Infection des voies respiratoires, Infection virale des voies respiratoires, Infection bactérienne des voies respiratoires).

§ Voir « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous et rubrique 4.4.

Sécurité à long terme

Les patients qui ont terminé les essais 1 et 2 (essais de phase III ayant alimenté l'étude d'extension à long terme) jusqu'à la semaine 52 étaient éligibles pour continuer le traitement dans une étude d'extension à long terme (LTE) randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo pendant 3 ans supplémentaires (voir rubrique 5.1). Le profil global de sécurité à long terme de l'anifrolumab était cohérent avec les essais de 52 semaines.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

L'incidence des réactions d'hypersensibilité était de 2,8 % dans le groupe anifrolumab et de 0,6 % dans le groupe placebo. Toutes les réactions d'hypersensibilité ont été signalées au cours des 6 premières perfusions.

Les réactions d'hypersensibilité étaient principalement d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par l'anifrolumab. Un effet indésirable grave d'hypersensibilité a été signalé au cours de la première perfusion du patient ; le patient a continué à recevoir l'anifrolumab avec une prémédication pour les perfusions suivantes.

Dans le cadre du programme de développement du LES, une réaction anaphylactique a été signalée chez 0,1 % (1/837) des patients ; l'événement s'est produit après l'administration de 150 mg d'anifrolumab, le patient a été traité et s'est rétabli (voir rubrique 4.4).

L'incidence des réactions liées à la perfusion était de 9,4 % dans le groupe anifrolumab et de 7,1 % dans le groupe placebo. Les réactions liées à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée (les symptômes les plus fréquents étaient des céphalées, des nausées, des vomissements, une fatigue et des vertiges) ; aucune n'était grave, et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par l'anifrolumab. Les réactions liées à la perfusion ont été le plus souvent signalées au début du traitement, lors de la première et de la deuxième perfusion, avec moins de signalements lors des perfusions suivantes.

Infections respiratoires

Les taux de déclaration pour l'anifrolumab par rapport au placebo étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (34,4 % vs. 23,2 %), bronchite (10,7 % vs 5,2 %) et infection des voies respiratoires (3,3 % vs 1,5 %). Les infections étaient essentiellement non graves, d'intensité légère ou modérée, et ont disparu sans arrêt du traitement par l'anifrolumab (voir rubrique 4.4).

Zona

L'incidence des infections zostériennes dans les essais cliniques de 52 semaines était de 6,1 % dans le groupe anifrolumab et de 1,3 % dans le groupe placebo (voir rubrique 4.4). Le délai moyen d'apparition était de 139 jours (intervalle 2 – 351 jours). Par la suite, dans l'étude LTE, les taux d'incidence ont diminué au fil du temps.

Les infections zostériennes étaient essentiellement de forme cutanée localisée, d'intensité légère ou modérée, et ont disparu sans arrêt du traitement de l'anifrolumab. Des cas d'atteinte multidermatomique et des cas de maladie disséminée (incluant une implication du système nerveux central) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Dans les essais de Phase III, des anticorps dirigés contre le médicament ont été détectés au cours du traitement chez 6 des 352 (1,7 %) patients traités par l'anifrolumab à la posologie recommandée durant la période d'étude de 60 semaines.

Dans l'étude LTE de phase III (années 2 à 4 sous traitement), des anticorps anti-médicament apparus sous traitement ont été détectés chez 5 patients supplémentaires traités par anifrolumab.

En raison des limites méthodologiques, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 1000 mg ont été administrées par voie intraveineuse à des patients présentant un LES sans signe de toxicité dose-limitante.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage de l'anifrolumab. En cas de surdosage, un traitement de soutien doit être instauré, associé à une surveillance appropriée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, Anticorps monoclonaux, Code ATC : L04AG11

Mécanisme d'action

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa qui se lie à la sous-unité 1 du récepteur à l'interféron de type I (IFNAR1) avec une spécificité et une affinité élevées. Cette liaison inhibe la signalisation de l'IFN de type I, bloquant ainsi l'activité biologique des IFN de type I. L'anifrolumab induit également l'internalisation de l'IFNAR1, réduisant ainsi la quantité d'IFNAR1 présents à la surface cellulaire et disponibles en tant que récepteurs. Le blocage de la signalisation de l'IFN de type I médiée par le récepteur inhibe l'expression génique de l'IFN en réponse à cette signalisation, ainsi que les processus inflammatoires et immunologiques en aval. L'inhibition de l'IFN de type I bloque la différenciation des plasmocytes et normalise les sous-ensembles de lymphocytes T périphériques, restaurant l'équilibre entre l'immunité adaptative et innée qui n'est plus régulé dans le LES.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients adultes atteints de LES, l'administration d'anifrolumab à des doses ≥ 300 mg, par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines, a démontré une neutralisation constante (≥ 80 %) d'une signature pharmacodynamique (PD) de l'interféron de type I de 21 gènes dans le sang. Cette suppression est survenue dès 4 semaines post-traitement et s'est maintenue ou a diminué encore sur la période de traitement de 52 semaines. Après l'arrêt d'anifrolumab, à la fin de la période de traitement de 52 semaines dans les essais cliniques sur le LES, la signature pharmacodynamique de l'IFN de type I dans les échantillons sanguins est revenue aux niveaux de base en 8 à 12 semaines. L'anifrolumab 150 mg IV a montré une suppression précoce < 20 % de la signature génétique, atteignant un maximum de < 60 % à la fin de la période de traitement.

Chez des patients atteints de LES positifs pour les anticorps anti-ADNdb à l'inclusion, le traitement par l'anifrolumab 300 mg a conduit à des réductions numériques des anticorps anti-ADNdb au cours du temps, jusqu'à la semaine 52.

Chez les patients présentant de faibles taux de complément (C3 et C4) des augmentations du taux de complément ont été observées chez les patients recevant l'anifrolumab jusqu'à la semaine 52.

Efficacité clinique

La sécurité et l'efficacité de l'anifrolumab ont été évaluées dans deux études multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur une période de traitement de 52 semaines (Essai 1 [TULIP 1] et Essai 2 [TULIP 2]). Les patients avaient un diagnostic de LES selon les critères de classification de l'American College of Rheumatology (1997).

Tous les patients étaient âgés de ≥ 18 ans et présentaient une maladie modérée à sévère, avec un score d'activité SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index 2000) ≥ 6 points, une atteinte organique sur la base de l'évaluation du score British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) et un score d'évaluation globale par le médecin [PGA] ≥ 1 , malgré un traitement standard contre le LES consistant en un ou

n'importe quelle association de corticoïdes oraux (CSO), d'antipaludéens et/ou d'immunosuppresseurs à l'inclusion. À l'exception des CSO (prednisone ou l'équivalent) qui ont été réduits progressivement dans le cadre du protocole, les patients ont continué de recevoir leur traitement existant contre le LES à des doses stables pendant les essais cliniques. Les patients présentant une néphrite lupique active sévère et les patients ayant un lupus actif sévère du système nerveux central étaient exclus. L'utilisation d'autres agents biologiques et de cyclophosphamide n'était pas autorisée pendant les essais cliniques. Les patients recevant d'autres traitements biologiques devaient effectuer une période de sevrage d'au moins 5 demi-vies avant le recrutement. Les 2 études ont été conduites en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud et en Asie. Les patients ont reçu l'anifrolumab ou du placebo, administrés par perfusion intraveineuse, toutes les 4 semaines.

L'Essai 1 (N=457) et l'Essai 2 (N=362), étaient de conception similaire.

Dans l'essai 1, l'objectif principal était une réponse SRI-4 du LES, définie par l'atteinte de chacun des critères suivants à la semaine 52 par rapport à l'inclusion :

- Une diminution du score SLEDAI-2K par rapport à sa valeur initiale ≥ 4 ;
- Pas de nouveau système d'organes affecté défini par 1 ou plusieurs items BILAG A ou 2 ou plus items BILAG B par rapport à l'inclusion ;
- Pas d'aggravation de l'activité du lupus définie par une augmentation $\geq 0,3$ point sur l'échelle visuelle analogique PGA de 3 points ;
- Pas de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole ;
- Pas d'arrêt du traitement.

Dans l'essai 2, l'objectif principal était une réponse évaluée par le British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA) à la semaine 52, réponse définie par une amélioration de tous les systèmes d'organes présentant une activité de la maladie modérée ou sévère à l'inclusion :

- Une réduction de tous les BILAG A à l'inclusion en BILAG B, C ou D, et des BILAG B à l'inclusion en BILAG C ou D, et l'absence de nouvelle atteinte d'un système d'organes par rapport à l'inclusion définie par au moins 1 nouveau BILAG A et au moins 2 nouveaux BILAG B ;
- Pas d'aggravation par rapport à l'inclusion du score SLEDAI-2K, où l'aggravation est définie par une augmentation par rapport à l'inclusion >0 point ;
- Pas d'aggravation de l'activité du lupus définie par une augmentation $\geq 0,3$ point sur l'échelle visuelle analogique PGA de 3 points ;
- Pas de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole ;
- Pas d'arrêt du traitement.

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité communs aux deux études étaient le maintien de la réduction des CSO et le taux annualisé de poussées. Les deux études ont évalué l'efficacité de l'anifrolumab 300 mg par rapport au placebo.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient globalement similaires dans les deux essais ; l'âge médian était de 41,3 et 42,1 ans (fourchette 18-69), 4,4 % et 1,7 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 92 % et 93 % étaient des femmes, 71 % et 60 % étaient caucasiens, 14 % et 12 % étaient afro-américains et 5 % et 17 % étaient asiatiques dans les Essais 1 et 2, respectivement. Dans les deux essais, 72 % des patients présentaient une activité élevée de la maladie (score SLEDAI-2K ≥ 10). Dans les Essais 1 et 2 respectivement, 47 % et 49 % présentaient une maladie sévère (BILAG A) dans au moins 1 système d'organes et 46 % et 47 % des patients présentaient une maladie modérée (BILAG B) dans au moins 2 systèmes d'organes. Les systèmes d'organes les plus fréquemment atteints (BILAG A ou B à l'inclusion) étaient le système muco-cutané (Essai 1 : 87 %, Essai 2 : 85 %) et le système musculosquelettique (Essai 1 : 89 %, Essai 2 : 88 %).

Dans les Essais 1 et 2, 90 % des patients (les deux essais) étaient séropositifs pour les anticorps antinucléaires (ANA), 45 % et 44 % pour les anticorps anti-ADN double brin (anti-ADNdb), 34 % et 40 % des patients présentaient un faible taux de C3, et 21 % et 26 % un faible taux de C4.

Les médicaments standards concomitants à l'inclusion incluait des corticoïdes oraux (Essai 1 : 83 %, Essai 2 : 81 %), des antipaludéens (Essai 1 : 73 %, Essai 2 : 70 %) et des immunosuppresseurs (Essai 1 : 47 %, Essai 2 : 48 % ; y compris azathioprine, méthotrexate, mycophénolate et mizoribine). Chez les patients prenant des CSO (prednisone ou l'équivalent) à l'inclusion, la dose quotidienne moyenne était de 12,3 mg dans l'Essai 1 et de 10,7 mg dans l'Essai 2. Au cours des semaines 8 à 40, les patients recevant des doses de CSO \geq 10 mg/jour à l'inclusion devaient réduire progressivement leur dose à \leq 7,5 mg/jour, sauf en cas de détérioration de l'activité de la maladie.

Pour la réponse BICLA et SRI(4), les patients qui ont arrêté le traitement avant la semaine 52 ont été considérés comme non répondeurs. Dans l'essai 1 et 2 respectivement, 35 (19 %) et 27 (15 %) des patients recevant l'anifrolumab, et 38 (21 %) et 52 (29 %) des patients recevant le placebo ont arrêté le traitement avant la semaine 52. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Résultats d'efficacité chez les adultes atteints de LES dans l'Essai 1 et l'Essai 2

	Essai 1		Essai 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
Taux de réponse BICLA à la semaine 52*				
Taux de réponse, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Différence en % (IC à 95 %)	17,0 (7,2 ; 26,8)		16,3 (6,3 ; 26,3)	
Composants de la réponse BICLA :				
Amélioration de BILAG, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Absence de détérioration de SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Absence de détérioration de PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Absence d'interruption du traitement, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Absence d'utilisation des médicaments soumis à restriction au-delà des seuils autorisés dans le protocole, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
Réponse SRI-4 à la semaine 52*				
Taux de réponses % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Différence en % (IC à 95 %)	6,0 (-4,2 ; 16,2)		18,2 (8,1 ; 28,3)	
Réduction maintenue des CSO‡				
Taux de réponses % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Différence en % (IC à 95 %)	16,6 (3,4 ; 29,8)		21,2 (6,8 ; 35,7)	
Taux de poussées				
Estimation du taux de poussée annualisé, (IC à 95 %)	0,57 (0,43 ; 0,76)	0,68 (0,52 ; 0,90)	0,43 (0,31 ; 0,59)	0,64 (0,47 ; 0,86)
Estimation du ratio de taux (IC à 95 %)	0,83 (0,61 ; 1,15)		0,67 (0,48 ; 0,94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment, BILAG : British Isles Lupus Assessment Group (Groupe d'évaluation du lupus des Îles britanniques), PGA : Physician's Global Assessment (évaluation globale par le médecin), SLEDAI-2K : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (indice d'activité du lupus érythémateux systémique, 2000), SRI-4: SLE Responder Index.

Tous les patients ont reçu un traitement standard.

* BICLA et SRI(4) sont basées sur les paramètres du composite où l'arrêt du traitement ou le recours à des médicaments soumis à restriction font partie des critères de réponse.

† Les patients qui ont interrompu le traitement ou utilisé des médicaments restreints au-delà du seuil autorisé par le protocole sont considérés comme des non-répondeurs.

‡ Sous-groupe de patients présentant des CSO \geq 10 mg/jour à l'inclusion. Les répondeurs ont été définis comme les patients avec une réduction du CSO \leq 7,5 mg/jour à la semaine 40, maintenue jusqu'à la semaine 52.

Extension à long terme

Les patients qui ont terminé les essais 1 et 2 (essais ayant alimenté la LTE) jusqu'à la semaine 52 étaient éligibles pour continuer le traitement dans une LTE randomisée, en double aveugle, contrôlé par placebo, de 3 ans. Les patients qui avaient reçu de l'anifrolumab, soit 150 mg, soit 300 mg, dans les essais 1 et 2 ont reçu de l'anifrolumab 300 mg dans l'essai LTE. Les patients qui avaient reçu le placebo dans les essais 1 et 2 ont été re-randomisés 1:1 pour recevoir soit de l'anifrolumab 300 mg, soit le placebo, résultant en un rapport anifrolumab 300 mg/placebo approximatif de 4:1 dans l'essai LTE.

L'efficacité à long terme a été évaluée chez les patients ayant reçu 300 mg d'anifrolumab ou le placebo dans un essai en amont et qui ont continué à recevoir le même traitement dans le cadre de l'essai LTE (anifrolumab N = 257 ; placebo N = 112). Parmi eux, 69 % des patients ayant reçu de l'anifrolumab (177/257) et 46 % des patients ayant reçu le placebo (52/112) ont terminé 4 années de traitement au total. À la semaine 208, le score SLEDAI-2K (SE) moyen était de 3,4 (0,25) et de 4,0 (0,46) chez les patients ayant reçu de l'anifrolumab (n = 140) et le placebo (n = 44), respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'anifrolumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du lupus érythémateux systémique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'anifrolumab ont été étudiés chez des patients adultes atteints de LES après des doses intraveineuses allant de 100 à 1 000 mg, toutes les 4 semaines, et chez des volontaires sains après une dose unique.

L'anifrolumab présente une PK non linéaire dans l'intervalle posologique comprise entre 100 mg et 1 000 mg. L'exposition PK a diminué plus rapidement aux doses inférieures à 300 mg toutes les 4 semaines (la posologie recommandée).

Absorption

L'anifrolumab est administré par perfusion intraveineuse.

Distribution

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centraux et périphériques estimés de l'anifrolumab étaient respectivement de 2,93 L (avec un CV de 26,9 % pour la variabilité interindividuelle) et de 3,3 L, pour un patient de 69,1 kg.

Biotransformation

L'anifrolumab étant une protéine, il n'a pas été conduit d'études spécifiques de métabolisme.

L'anifrolumab est éliminé par la voie d'élimination cible médiée par l'IFNAR et le système réticulo-endothélial où l'anifrolumab devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés individuels par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans le corps.

Élimination

En raison de la saturation de la clairance médiée par l'IFNAR1 à des doses plus élevées, l'augmentation de l'exposition est plus que proportionnelle à la dose.

D'après la modélisation PK de population, la clairance (CL) systémique typique estimée était de 0,193 L/jour avec un CV de 33,0 % pour la variabilité individuelle. La CL médiane diminue lentement avec le temps, avec une réduction de 8,4 % après 1 an de traitement. À long terme, la clairance de l'anifrolumab s'est avérée stable de la 2^{ème} à la 4^{ème} année de traitement.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, les concentrations sériques étaient inférieures au seuil de détection chez la majorité (95 %) des patients environ 16 semaines après la dernière dose d'anifrolumab quand l'anifrolumab a été administré pendant un an.

Populations particulières

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de clairance systémique nécessitant un ajustement posologique sur la base de l'âge, de l'ethnie/origine ethnique, de la région, du sexe, du statut de l'IFN ou du poids corporel.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Sur la base de l'analyse PK de la population, l'âge (de 18 à 69 ans) n'a pas eu d'impact sur la clairance de l'anifrolumab ; la population des données de l'analyse PK incluait 20 patients (3 %) âgés de ≥ 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite pour explorer l'effet de l'insuffisance rénale sur l'anifrolumab. Sur la base des analyses PK de population, la clairance de l'anifrolumab était comparable chez les patients atteints de LES présentant une diminution légère (60-89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (30-59 mL/min/1,73 m²) des valeurs de DFGe et chez les patients ayant une fonction rénale normale (≥ 90 mL/min/1,73 m²). Les patients atteints de LES présentant une diminution sévère du DFGe ou une insuffisance rénale terminale (< 30 mL/min/1,73 m²) étaient exclus des essais cliniques ; l'anifrolumab n'est pas éliminé par voie rénale.

Les patients présentant un UPCR > 2 mg/mg étaient exclus des essais cliniques. Sur la base des analyses PK de population, l'augmentation du rapport protéines/créatinine urinaires (UPCR) n'a pas modifié significativement la clairance de l'anifrolumab.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite pour explorer l'effet de l'insuffisance hépatique sur l'anifrolumab.

En tant qu'anticorps monoclonal de type IgG1, l'anifrolumab est principalement éliminé par catabolisme et ne devrait pas subir de métabolisme via les enzymes hépatiques. Par conséquent, il est peu probable que de telles modifications de la fonction hépatique aient un quelconque effet sur l'élimination de l'anifrolumab. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, les taux des biomarqueurs de la fonction hépatique (ALAT et ASAT ≤ 2,0 × LSN et bilirubine totale) mesurés à l'inclusion n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la clairance de l'anifrolumab.

Interactions

Sur la base des analyses PK de population, l'utilisation concomitante de corticoïdes oraux, antipaludéens, immunosuppresseurs (y compris azathioprine, méthotrexate, mycophénolate et mizoribine), AINS, IEC, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase n'a pas influencé significativement la PK de l'anifrolumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non cliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie après administrations répétées chez des singes cynomolgus n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Mutagenicité et cancérogénicité

L'anifrolumab étant un anticorps monoclonal, il n'a pas été conduit d'études de génotoxicité ni de cancérogénicité.

Dans des modèles de rongeurs de blocage de l'IFNAR1, une augmentation du potentiel cancérogène a été observée. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicité de reproduction

Toxicité pour le développement

Dans une étude de développement pré- et postnatal conduite chez des singes cynomolgus, il y avait une augmentation de l'incidence des pertes embryo-fœtales; l'incidence de ces résultats se situait dans les valeurs de contrôle historiques et n'était pas statistiquement significative. La pertinence de ces résultats pour l'homme n'est pas connue. Il n'a pas été observé d'effets sur le développement maternel ou postnatal à des expositions allant jusqu'à environ 28 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) sur la base de l'ASC (aire sous courbe). Sur la base des données disponibles, un effet potentiel de l'anifrolumab sur la conception et l'implantation ne peut être exclu.

Fertilité

Les effets sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été directement évalués dans les études animales. Dans l'étude après administrations répétées de 9 mois chez des singes cynomolgus, il n'a pas été observé d'effets indésirables liés à l'anifrolumab sur les mesures indirectes de la fertilité mâle ou femelle, sur la base de l'analyse du sperme, de l'identification du stade de la spermatogenèse, du cycle menstruel, du poids des organes et des observations histopathologiques dans les organes reproducteurs, à environ 58 fois la MRHD sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Chlorhydrate de lysine
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution diluée pour perfusion

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2°C - 8°C et pendant 4 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2°C - 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

À conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C)

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ou secouer.

Solution diluée pour perfusion

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,0 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de type I transparent avec un bouchon en élastomère et serti d'une capsule en aluminium grise.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Saphnelo est fourni sous la forme d'un flacon à dose unique. La solution pour perfusion doit être préparée et administrée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, comme suit :

Préparation de la solution

1. Inspecter visuellement le flacon afin de s'assurer de l'absence de particules et de décoloration. Saphnelo est une solution transparente à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le flacon si la solution est trouble ou décolorée ou présente des particules visibles. Ne pas agiter le flacon.
2. Diluer 2,0 mL de solution de Saphnelo pour perfusion dans une poche de perfusion à 50 mL ou 100 mL avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
3. Mélanger la solution par une légère inversion. Ne pas secouer.
4. Tout concentré restant dans le flacon doit être éliminé.
5. Il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après sa préparation. Si la solution pour perfusion a été conservée au réfrigérateur (voir rubrique 6.3), la laisser atteindre la température ambiante (15°C - 25°C) avant de l'administrer.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1623/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 février 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Etats-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Saphnelo 300 mg solution à diluer pour perfusion
anifrolumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de 2 mL de solution à diluer contient 300 mg d'anifrolumab (150 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, chlorhydrate de lysine, tréhalose dihydraté, polysorbate 80, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage intraveineux après dilution.
Lire la notice avant utilisation.
Usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler ou secouer.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1623/001 1 flacon

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Saphnelo 300 mg concentré stérile
anifrolumab
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mL

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Saphnelo 300 mg solution à diluer pour perfusion anifrolumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Saphnelo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Saphnelo
3. Comment utiliser Saphnelo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Saphnelo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Saphnelo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Saphnelo

Saphnelo contient la substance active anifrolumab, un anticorps monoclonal (un type de protéine spécialisée qui se lie à une cible spécifique dans l'organisme).

Dans quels cas Saphnelo est-il utilisé ?

Saphnelo est utilisé pour traiter le **lupus modéré à sévère** (lupus érythémateux systémique, LES) chez les adultes chez qui la maladie n'est pas contrôlée de manière satisfaisante par les traitements standards (« corticoïdes oraux », « immunosuppresseurs » et/ou « antipaludéens »).

Vous recevrez Saphnelo ainsi que votre traitement standard pour le lupus.

Le lupus est une maladie dans laquelle le système qui combat les infections (le système immunitaire) attaque vos propres cellules et tissus. Cela entraîne une inflammation et endommagement des organes. Il peut toucher pratiquement n'importe quel organe dans le corps, y compris la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes. Il peut provoquer des douleurs, des éruptions cutanées, un gonflement des articulations, de la fièvre, et vous faire sentir très fatigué ou faible.

Comment fonctionne Saphnelo

Les personnes atteintes d'un lupus présentent des niveaux élevés de protéines appelées « interférons de type I » qui stimulent l'activité du système immunitaire. L'anifrolumab s'attache à une cible (récepteur) sur laquelle ces protéines agissent, les stoppant dans leur activité. Le blocage de leur action de cette manière peut réduire l'inflammation dans votre corps qui provoque les signes du lupus.

Quels sont les avantages de l'utilisation de Saphnelo

Saphnelo peut aider à réduire l'activité du lupus et à réduire le nombre de poussées de lupus. Si vous prenez des médicaments appelés « corticoïdes oraux », l'utilisation de Saphnelo peut également

permettre à votre médecin de diminuer la dose quotidienne de corticoïdes oraux nécessaires pour contrôler votre lupus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Saphnelo

N'utilisez jamais Saphnelo

- si vous êtes allergique à l'anifrolumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Vérifiez auprès de votre médecin ou infirmier/ère en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Saphnelo :

- si vous pensez avoir présenté une **réaction allergique** à ce médicament à un quelconque moment (voir ci-dessous « Repérer les signes de réactions allergiques et d'infections graves »).
- si vous présentez une infection ou avez des symptômes d'**infection** (voir ci-dessous « Repérer les signes de réactions allergiques et d'infections graves »).
- si vous présentez une infection au long cours ou une infection récidivante.
- si votre lupus affecte vos reins ou votre système nerveux.
- si vous avez, ou avez eu un cancer.
- si vous avez récemment été vacciné(e) (vaccin) ou prévoyez de l'être. Certains types de vaccins (vaccins 'vivants' ou 'vivants atténués') ne doivent pas vous être administrés pendant votre traitement par ce médicament.
- si vous recevez un autre médicament d'origine biologique (tel que le bélimumab pour votre lupus).

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne, adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Saphnelo.

Repérer les signes de réactions allergiques et d'infections graves

Saphnelo peut causer des **réactions allergiques graves (anaphylaxie)** voir rubrique 4. **Consultez immédiatement un médecin** si vous pensez avoir une réaction allergique grave. Les signes peuvent inclure :

- gonflement du visage, de la langue ou de la bouche
- difficultés respiratoires
- sensation d'évanouissement, de vertige, ou d'étourdissements (dus à une chute de la pression sanguine).

Il se peut que vous présentiez un risque accru d'**infection** pendant votre traitement par Saphnelo.

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère dès que possible si vous remarquez des signes d'une éventuelle infection, notamment :

- fièvre ou des symptômes pseudo grippaux
- douleurs musculaires
- toux ou essoufflement (il peut s'agir de signes d'une infection des voies respiratoires, voir rubrique 4)
- sensation de brûlure lors des mictions ou des mictions plus fréquentes que d'habitude
- diarrhée ou douleur à l'estomac
- éruption cutanée rouge pouvant être douloureuse et associée à une sensation de brûlure (cela peut être un signe de zona, voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Saphnelo

- Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments.
- Informez votre médecin si vous avez été vacciné(e) récemment ou allez être vacciné(e). Certains types de vaccins ne doivent pas vous être administrés pendant votre traitement par ce médicament. Vérifiez auprès de votre médecin ou infirmier/ère avant et pendant le traitement par Saphnelo en cas de doute.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez d'avoir un bébé, demandez à votre médecin de vous conseiller avant de prendre ce médicament.

Grossesse

On ne sait pas si Saphnelo présente un danger potentiel pour l'enfant à naître.

- **Avant de commencer le traitement par Saphnelo, informez votre médecin si vous êtes enceinte** ou si vous pensez que vous pourriez être enceinte. Votre médecin décidera si vous pouvez recevoir ce médicament.
- **Discutez avec votre médecin si vous planifiez une grossesse** pendant votre traitement par ce médicament.
- **Si vous débutez une grossesse** au cours de votre traitement par Saphnelo, informez votre médecin. Il discutera avec vous afin de déterminer si vous devez arrêter le traitement par ce médicament.

Allaitement

- **Avant de commencer le traitement par Saphnelo, informez votre médecin si vous allaitez.** On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Votre médecin discutera avec vous afin de déterminer si vous devez arrêter le traitement par ce médicament pendant l'allaitement, ou si vous devez arrêter l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Saphnelo ait un effet sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Saphnelo

Un/e infirmier/ère ou médecin vous administrera Saphnelo.

- La dose recommandée est de 300 mg.
- Il est administré par un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) pendant 30 minutes.
- Il est administré toutes les 4 semaines.

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration de Saphnelo, appelez votre médecin dès que possible pour reprogrammer votre rendez-vous.

Arrêter le traitement par Saphnelo

Votre médecin décidera si vous devez arrêter le traitement par ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques graves :

Les réactions allergiques graves (anaphylaxie) sont peu fréquentes, (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100). **Informez votre médecin immédiatement ou rendez-vous au service des urgences le plus proche** si vous présentez l'un des signes suivants, indicateurs d'une réaction allergique grave :

- gonflement du visage, de la langue ou de la bouche
- difficultés respiratoires
- sensation d'évanouissement, de vertige, ou d'étourdissements (dus à une chute de la pression sanguine).

Autres effets indésirables :

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- infections du nez ou de la gorge
- infections respiratoires (*bronchite*)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections des sinus ou des poumons
- zona (*herpes zoster*) - éruption cutanée rouge pouvant être douloureuse et associée à une sensation de brûlure
- réactions allergiques (*hypersensibilité*)
- les réactions liées à la perfusion peuvent se produire au moment de la perfusion ou peu de temps après, les symptômes peuvent inclure des maux de tête, des nausées, des vomissements, se sentir très fatigué ou une sensation de faiblesse et des vertiges

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- douleurs articulaires (*arthralgie*)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Saphnelo

Le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien est responsable de la conservation de ce médicament. Les modalités de conservation sont les suivantes :

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et de l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler ni agiter.
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Saphnelo

- La **substance active** est l'anifrolumab. Chaque flacon contient 300 mg d'anifrolumab.
- Les **autres composants** sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le chlorhydrate de lysine, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Saphnelo et contenu de l'emballage extérieur

Saphnelo est fourni sous la forme d'une solution à diluer transparente à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Saphnelo est disponible en emballage contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Afin d'améliorer la traçabilité, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Saphnelo est fourni sous la forme d'un flacon à dose unique. La solution pour perfusion doit être préparée et administrée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, comme suit :

Préparation de la solution

1. Inspecter visuellement le flacon afin de s'assurer de l'absence de particules et de décoloration. Saphnelo est une solution transparente à opalescente, incolore à légèrement jaune. Jeter le

flacon si la solution est trouble ou décolorée ou présente des particules visibles. Ne pas agiter le flacon.

2. Diluer 2,0 mL de solution de Saphnelo pour perfusion dans une poche de perfusion à 50 mL ou 100 mL avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
3. Mélanger la solution par une légère inversion. Ne pas agiter.
4. Tout concentré restant dans le flacon doit être éliminé.
5. D'un point de vue microbiologique, une fois dilué, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la stabilité chimique et physique à l'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 2°C - 8°C ou pendant 4 heures à température ambiante. Jeter la solution diluée si elle n'est pas utilisée dans ce délai.

Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées de conservation et les conditions préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Administration

1. Il est recommandé d'administrer la solution pour perfusion immédiatement après préparation. Si la solution pour perfusion a été conservée au réfrigérateur, la laisser atteindre la température ambiante (de 15°C à 25°C) avant administration.
2. Administrer la solution pour perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes à l'aide d'une ligne de perfusion intraveineuse contenant un filtre en ligne stérile de 0,2 à 15 microns à faible fixation protéinique ou un filtre supplémentaire.
3. À la fin de la perfusion, rincer l'ensemble de perfusion avec 25 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) afin d'être sûr que la totalité de la solution pour perfusion a été administrée.
4. Ne pas administrer d'autres médicaments simultanément dans la même ligne de perfusion.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'anifrolumab, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles en post-commercialisation sur l'arthralgie, y compris 11 cas présentant un lien chronologique étroit et dont le lien de causalité avec l'anifrolumab est considéré comme au moins possible, et 16 autres cas avec un délai d'apparition dans les 14 jours. Par ailleurs, deux cas avec rechallenge positif ont été rapportés dont le cas déclencheur français pour lequel le lien de causalité est jugé probable. Dans l'ensemble, ces cas fournissent suffisamment de preuves pour étayer un lien de causalité entre l'anifrolumab et l'arthralgie. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant de l'anifrolumab devait être modifiée en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de la recommandation du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'anifrolumab, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'anifrolumab demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.