

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAPHNELO® 300 mg/2 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Konsantre infüzyon çözeltisinin her bir mL'si 150 mg anifrolumab içerir. 2 mL'lik konsantre içeren bir flakon 300 mg anifrolumab içermektedir.

Anifrolumab, rekombinant DNA teknolojisi ile fare miyelom hücrelerinde (NS0) üretilen bir insan, immünoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi (steril konsantre).

Berrak ila opalesan, renksiz ila hafif sarı renkte, pH 5,9 çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SAPHNELO®, standart tedaviye rağmen orta ila şiddetli, aktif otoantikoru pozitif sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığı olan yetişkin hastaların tedavisinde ek tedavi olarak endikedir.

SAPHNELO®'nun etkililiği, ciddi aktif lupus nefriti veya ciddi aktif merkezi sinir sistemi lupusu olan hastalarda değerlendirilmemiştir. SAPHNELO®'nun bu durumlarda kullanılması önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SAPHNELO® tedavisi, SLE tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen SAPHNELO® dozu, her 4 haftada bir en az 30 dakikalık bir sürede intravenöz infüzyon olarak uygulanan 300 mg'dır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon öyküsü olan hastalarda, anifrolumab infüzyonundan önce premedikasyon (örneğin bir antihistaminik) uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Unutulan doz

Planlanan bir infüzyon atlanırsa, SAPHNELO® mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır. Dozlar arasında en az 14 günlük bir ara korunmalıdır.

Uygulama şekli:

SAPHNELO® intravenöz (IV) kullanım içindir.

SAPHNELO® intravenöz puşe veya bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Enjeksiyonluk 9 mg/mL sodyum klorür (%0,9) çözeltisi ile seyreltmeyi takiben, SAPHNELO®, steril ve düşük protein bağlayıcı özellikte 0,2 ila 15 mikron arasında hat-ıçı veya ek filtre içeren bir intravenöz infüzyon seti ile en az 30 dakika süreyle infüzyon olarak uygulanır.

Hastada bir infüzyon reaksiyonu gelişirse infüzyon hızı yavaşlatılabilir veya infüzyon kesilebilir.

İnfüzyon tamamlandıktan sonra, infüzyon çözeltisinin tamamının uygulandığından emin olmak için infüzyon seti 25 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti ile yıkanmalıdır.

Aynı infüzyon hattından diğer tıbbi ürünleri birlikte uygulamayınız.

Uygulama öncesinde tıbbi ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar Bölüm 6.6'da verilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda deneyim yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir. (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde (18 yaşından küçük) SAPHNELO®'nun güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir. 65 yaş ve üzerindeki gönüllülerde (n=20) bilgiler sınırlıdır; 75 yaş üzerindeki hastalarda veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

SAPHNELO®, anifrolumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini iyileştirilmesi amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açık bir şekilde kaydedilmelidir.

Klinik çalışmalara dâhil edilmeyen hasta grupları

Anifrolumab'ın, B hücrelerini hedefleyen tedaviler dâhil olmak üzere diğerk biyolojik tedavilerle kombinasyonu çalışılmamıştır. Bu nedenle anifrolumab tedavisinin biyolojik tedavilerle birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Anifrolumab, şiddetli aktif merkezi sinir sistemi lupusu veya şiddetli aktif lupus nefriti olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.1).

Aşırı duyarlılık

SAPHNELO® uygulamasını takiben anafilaksi dâhil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

52 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, anifrolumab alan hastaların %0,6'sında ciddi aşırı duyarlılık olayları (anjiyoödem dâhil) bildirilmiştir. SLE geliştirme programında anifrolumab uygulamasını takiben bir tek anafilaktik reaksiyon olayı meydana gelmiştir.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve/veya aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda, anifrolumab infüzyonundan önce ön ilaç tedavisi (örn. bir antihistaminik) uygulanabilir (bkz. bölüm 4.2).

Ciddi bir infüzyonla ilişkili reaksiyo veya aşırı duyarlılık reaksiyonu (örn., anafilaksi) meydana gelirse, SAPHNELO® uygulaması hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Enfeksiyonlar

SAPHNELO®, solunum yolu enfeksiyonları ve herpes zoster riskini artırır (dissemine herpes zoster olayları gözlenmiştir), bkz. Bölüm 4.8. Ayrıca immünoşüpresanlar alan SLE hastaları, herpes zoster enfeksiyonları açısından daha yüksek risk altında olabilir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, anifrolumab alan hastalarda da dâhil olmak üzere ciddi ve bazen ölümcül enfeksiyonlar (pnömoni dahil) meydana gelmiştir.

Etki mekanizması nedeniyle SAPHNELO®, kronik enfeksiyonu, nükseden enfeksiyon öyküsü veya enfeksiyon için bilinen risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klinik olarak anlamlı aktif enfeksiyonu olan hastalarda enfeksiyon düzelene veya yeterince tedavi edilene kadar SAPHNELO® ile tedaviye başlanmamalıdır. Hastaları, klinik olarak önemli enfeksiyon belirtileri veya semptomları ortaya çıkarsa tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendiriniz. Bir hastada enfeksiyon gelişirse veya standart tedaviye yanıt vermiyorsa hastayı yakından izleyiniz ve enfeksiyon düzelene kadar SAPHNELO® tedavisine ara vermeyi düşününüz.

Primer immün yetmezlik öyküsü olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalara, aktif TB veya latent TB öyküsü olan ve yeterli tedavi kürünün doğrulanamadığı hastalar dâhil edilmemiştir. Tedavi edilmemiş latent TB'li hastalarda anifrolumab tedavisine başlanmadan önce antitüberküloz (anti-TB) tedavi uygulanması düşünölmelidir. Anifrolumab, aktif TB'si olan hastalarda uygulanmamalıdır.

İmmünizasyon

Canlı veya atenüe aşılarla verilen yanıtla ilişkin veri bulunmamaktadır.

SAPHNELO® ile tedaviye başlamadan önce, mevcut immünizasyon kılavuzlarına göre uygun tüm bağışıklamaların tamamlanması düşünülmelidir. SAPHNELO® ile tedavi edilen hastalarda canlı veya zayıflatılmış aşılarda eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Malignite

SAPHNELO® tedavisinin malignitelerin potansiyel gelişimi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Malignite öyküsü olan hastalarda çalışmalar yapılmamıştır; bununla birlikte, skuamöz veya bazal hücreli cilt kanserleri ve tamamen çıkarılmış veya yeterince tedavi edilmiş uterin servikal kanseri olan hastalar, SLE klinik çalışmalarına kayıt için uygundur.

52 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, herhangi bir dozda, SAPHNELO® ve plasebo alan hastaların sırasıyla %0,7'sinde ve %0,6'sında maligniteler (non-melanom cilt kanserleri hariç) gözlenmiştir. Malign neoplazma (non-melanom cilt kanserleri dâhil) plasebo alan (%0,6) hastaya kıyasla anifrolumab alan (%1,2) hasta için bildirilmiştir (EAIR: 100 hasta yılı başına sırasıyla 1,2 ve 0,7 olay). Anifrolumab alan hastalarda meme ve skuamöz hücreli karsinoma birden fazla hastada gözlenen malignitelerdir.

Malignite gelişimi veya nüksü açısından bilinen risk faktörleri olan hastalarda bireysel fayda- risk dikkate alınmalıdır. Malignite gelişen hastalarda SAPHNELO® tedavisine devam etmeyi düşünürken dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SAPHNELO® ile resmi hiçbir ilaç-ilâç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Anifrolumab'ın hepatik enzimler veya renal eliminasyon yoluyla metabolize olması beklenmemektedir.

Bazı CYP450 enzimlerinin oluşumu, kronik enflamasyon sırasında belirli sitokinlerin düzeylerinin artması ile baskılanır. Anifrolumab, bazı sitokinlerin düzeylerini orta düzeyde baskılar; CYP450 aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Dozun bireysel olarak ayarlandığı, dar bir terapötik indekse sahip CYP substratları olan diğer ilaçlarla (örn., varfarin) tedavi edilen hastalarda terapötik izleme önerilir.

Bağışıklık tepkisi

Anifrolumabın aşılarla birlikte uygulanması araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SAPHNELO®, potansiyel yararı potansiyel riski gerekçelendirmedikçe doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

SAPHNELO®'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri (300'den az gebelik sonucu) bulunmaktadır.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi açısından kesin sonuçlar vermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

SAPHNELO®, potansiyel yararı potansiyel riski gerekçelendirmedikçe gebelik sırasında ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Anifrolumabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anifrolumab, dişi sinomolgus maymunlarının sütünde tespit edilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin ya da SAPHNELO® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına, emzirmenin çocuk için ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Anifrolumabın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin veri yoktur.

Hayvan çalışmaları, anifrolumab tedavisinin dolaylı fertilite ölçümleri üzerinde olumsuz hiçbir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SAPHNELO®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin genel özeti

Anifrolumab tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (%34), bronşit (%11), infüzyonla ilişkili reaksiyon (%9,4) ve herpes zoster (%6,1) olmuştur. En yaygın ciddi advers reaksiyon herpes zoster (%0,4) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış özeti

Kontrollü klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası verilerden elde edilen bilgilere dayalı advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler), MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) göre organize edilir (bkz. Tablo 1). Her SOC içinde, tercih edilen terimler azalan sıklık ve ardından azalan ciddiyete göre düzenlenir. Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers ilaç reaksiyonları

MedDRA SOC	MedDRA Tercih Edilen Terim	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu*	Çok yaygın
	Bronşit*	Çok yaygın
	Herpes Zoster	Yaygın
	Solunum yolu enfeksiyonu*	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın
	Anafilaktik reaksiyon	Yaygın olmayan [§]
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	Artralji	Bilinmiyor
Yaralanma, zehirlenme ve işleme bağlı komplikasyonlar	İnfüzyonla ilişkili reaksiyon	Yaygın

*Gruplandırılmış terimler: Üst solunum yolu enfeksiyonu (Üst solunum yolu enfeksiyonu, Nazofarenjit, Farenjit dâhil); Bronşit (Bronşit, Viral Bronşit, Trakeobronşit dâhil); Solunum yolu enfeksiyonu (Solunum yolu enfeksiyonu, Viral solunum yolu enfeksiyonu, Bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu dâhil).

[§] Aşağıdaki 'Seçilen advers reaksiyonların açıklaması'na ve bölüm 4.4'e bakın.

Uzun dönem güvenlilik

52. haftaya kadar Çalışma 1 ve 2'yi (Faz III kaynak çalışmaları) tamamlayan hastalar, ek 3 yıl boyunca tedaviye devam etmeleri için randomize, çift kör, plasebo kontrollü uzun dönem uzatma (LTE) çalışmasına katılmaya uygun hale geldiler (bkz. bölüm 5.1). Anifrolumabın genel uzun dönem güvenlilik profili, 52 haftalık çalışmalarla tutarlı olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyon ile ilgili açıklama

Aşırı duyarlılık ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansı, anifrolumab grubunda %2,8 ve plasebo grubunda %0,6 idi. Tüm aşırı duyarlılık reaksiyonları ilk 6 infüzyonda bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddetli olup anifrolumab tedavisinin kesilmesine yol açmamıştır. Hastanın ilk infüzyonu sırasında aşırı duyarlılığa ilişkin ciddi bir advers reaksiyon bildirilmiştir; söz konusu hasta sonraki infüzyonlar için ön ilaç tedavisi verilmek suretiyle anifrolumab almaya devam etmiştir.

SLE geliştirme programında, hastaların %0,1'inde (1/837) anafilaktik reaksiyon bildirilmiştir; olay 150 mg anifrolumab uygulamasını takiben meydana gelmiş olup, hasta tedavi edilerek iyileşmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon insidansı, anifrolumab grubunda %9,4 ve plasebo grubunda %7,1 idi. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar hafif veya orta şiddetliydi (en yaygın semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, yorgunluk ve baş dönmesi idi); hiçbir ciddi olmamış ve hiçbir

anifrolumabın kesilmesine yol açmamıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar en yaygın olarak tedavinin başlangıcında, birinci ve ikinci infüzyonlarda bildirilmiş olup sonraki infüzyonlar ile ilgili daha az bildirim yapılmıştır.

Solunum yolu enfeksiyonları

Anifrolumab ve plasebo için karşılaştırmalı bildirim oranları; üst solunum yolu enfeksiyonu (%34,4 ve %23,2), bronşit (%10,7 ve %5,2) ve solunum yolu enfeksiyonu (%3,3 ve %1,5) olmuştur. Enfeksiyonlar ağırlıklı olarak ciddi olmayan, hafif veya orta şiddetli enfeksiyonlar olup, anifrolumab tedavisi kesilmeden düzelmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Herpes Zoster

52 haftalık klinik çalışmalarda, herpes zoster enfeksiyonlarının insidansı anifrolumab grubunda %6,1 ve plasebo grubunda %1,3 idi (bkz. bölüm 4.4).Başlangıca kadar geçen ortalama süre 139 gün (aralık 2 - 351 gün) olmuştur. Sonrasında, uzun dönem uzatma (LTE) çalışmasında insidans oranları zamanla azalmıştır.

Herpes zoster enfeksiyonları ağırlıklı olarak lokalize kütanöz olarak ortaya çıkmış olup hafif veya orta şiddetli olmuş ve anifrolumab tedavisi kesilmeden düzelmiştir. Multidermatomal tutulumu olan vakalar ve yayılmış hastalık vakaları (merkezi sinir sistemi tutulumu dâhil) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenisite

Faz III çalışmalarında, 60 haftalık çalışma döneminde önerilen doz rejiminde anifrolumab ile tedavi edilen 352 hastanın 6'sında (%1,7) tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikoru tespit edilmiştir.

Faz III uzun dönem uzatma (LTE) çalışmasında (tedavinin 2 ila 4. yılları), anifrolumab ile tedavi edilen 5 ilave hastada tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikoru tespit edilmiştir.

Metodolojik sınırlamalar nedeniyle, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, doz sınırlayıcı toksisite kanıtı olmaksızın SLE hastalarına intravenöz olarak 1000 mg'a varan dozlar uygulanmıştır.

Anifrolumab ile doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hastaya gerektiğinde uygun takip ile destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L04AG11

Etki mekanizması

Anifrolumab, tip I interferon reseptörünün (IFNAR1) 1. alt birimine yüksek özgüllük ve afinite ile bağlanan bir insan immünoglobulin G1 kappa monoklonal antikordur. Bu bağlanma tip I IFN sinyalini inhibe ederek tip I IFN'lerin biyolojik aktivitesini engeller. Anifrolumab ayrıca IFNAR1'in içselleştirilmesini indükler, böylece reseptör düzeni için mevcut hücre yüzeyi IFNAR1 düzeylerini azaltır. Reseptör aracılı tip I IFN sinyalinin engellenmesi, IFN'ye yanıt veren gen ekspresyonunun yanı sıra aynı yöndeki enflamatuar ve immünolojik süreçleri inhibe eder. Tip I IFN'nin inhibisyonu, plazma hücresinin farklılaşmasını engelleyerek ve periferik T hücresi alt kümelerini normalleştirerek, SLE'de bozulmuş olan adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık arasındaki dengeyi geri kazandırır.

Farmakodinamik

SLE'li yetişkin hastalarda, her 4 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla ≥ 300 mg dozlarda anifrolumab uygulaması, kanda 21 gen tip I interferon farmakodinamik (PD) imzasının nötralizasyonunun ($\geq \%80$) tutarlı olduğunu göstermiştir. Bu baskılama, tedaviden hemen 4 hafta sonra meydana gelmiş olup 52 haftalık tedavi süresi boyunca ya sürdürülmüş ya da daha fazla bastırılmıştır. SLE klinik çalışmalarında 52 haftalık tedavi süresinin sonunda anifrolumabın kesilmesinin ardından, kan numunelerindeki tip I IFN PD imzası 8 ila 12 hafta içinde başlangıç seviyelerine geri dönmüştür. Anifrolumab 150 mg IV, erken zaman noktalarında gen imzasında $< \%20$ baskılama göstermiş ve bu, tedavi süresinin sonunda maksimum $< \%60$ 'a ulaşmıştır.

Başlangıçta pozitif anti-dsDNA antikorları olan SLE hastalarında 300 mg anifrolumab ile tedavi, 52. Haftaya kadar zaman içinde anti-dsDNA antikorlarında sayısal azalmalara yol açmıştır.

Düşük kompleman seviyelerine (C3 ve C4) sahip hastalarda, 52. Haftaya kadar anifrolumab alan hastalarda kompleman seviyelerinde artışlar gözlenmiştir.

Klinik etkililik

Anifrolumabın güvenliliği ve etkililiği, 52 haftalık iki tedavi döneminde, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz III çalışmalarda (Çalışma 1 [TULIP 1] ve Çalışma 2 [TULIP 2]) değerlendirilmiştir. Hastaların tanıları, American College of Rheumatology (1997) sınıflandırma kriterlerine göre konulmuştur.

Tüm hastalar 18 yaş ve üzerinde olup, SLE Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K) skoru ≥ 6 puan, BILAG değerlendirmesine göre organ düzeyinde tutulum ve başlangıçta oral kortikosteroidler (OCS), antimalaryaller ve/veya immünosupresanların bir veya herhangi bir kombinasyonundan oluşan standart SLE tedavisi alınmasına rağmen Hekimin Genel Değerlendirmesi [PGA] skoru ≥ 1 ile orta ila şiddetli hastalığa sahiptir. Hastalar, azaltmanın protokol kapsamında olduğu OCS haricinde (prednizon veya eşdeğeri), klinik çalışmalar sırasında mevcut SLE tedavilerini stabil dozlarda almaya devam etmiştir. Şiddetli aktif lupus nefriti olan hastalar ve şiddetli aktif merkezi sinir sistemi lupusu olan hastalar hariç tutulmuştur. Klinik çalışmalar sırasında diğer biyolojik ajanların ve siklofosfamidin kullanımına izin verilmemiştir;

diğer biyolojik tedavileri alan hastaların kayıttan önce en az 5 yılı ömürden oluşan bir arınma dönemini tamamlamaları gerekmiştir. Her üç çalışma da Kuzey Amerika, Avrupa, Güney Amerika ve Asya'da yapılmıştır. Hastalara 4 haftada bir IV infüzyon yoluyla uygulanan anifrolumab veya plasebo verilmiştir.

Çalışma1 (N=457) ve Çalışma 2 (N=362) tasarım açısından benzerdi.

Çalışma 1'de primer sonlanma noktası, başlangıca kıyasla 52. Haftada aşağıdaki kriterlerin her birini karşılama olarak tanımlanan SLE Yanıt Veren İndeksi (SRI-4) yanıtıydı:

- SLEDAI-2K'de başlangıca göre ≥ 4 puan azalma;
- Başlangıca göre 1 veya daha fazla BILAG A veya 2 veya daha fazla BILAG B kalemi ile tanımlanan, etkilenen yeni organ sisteminin olmaması;
- 3 noktalı PGA görsel analog skalasında (VAS) $\geq 0,30$ puanlık bir artışla tanımlanan lupus hastalığı aktivitesinde başlangıca göre kötüleşme olmaması;
- Protokol tarafından izin verilen eşiklerin ötesinde kısıtlanmış ilaç kullanılmaması;
- Tedavinin kesilmemesi.

Çalışma 2'de primer sonlanma noktası, 52. Haftadaki Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubuna dayalı Bileşik Lupus Değerlendirmesi (BICLA) yanıtı olup, başlangıçta orta şiddetli veya şiddetli aktivite ile tüm organ alanlarında iyileşme olarak tanımlanmıştır:

- Tüm başlangıç BILAG A'ların B/C/D'ye ve başlangıç BILAG B'lerin C/D'ye düşmesi ve diğer organ sistemlerinde >1 yeni BILAG A veya >2 yeni BILAG B ile tanımlanan BILAG kötüleşmesi olmaması;
- SLEDAI-2K'de başlangıca göre kötüleşme olmaması; burada kötüleşme başlangıca göre > 0 puanlık bir artış olarak tanımlanır;
- Lupus hastalığı aktivitesinde başlangıca göre kötüleşme olmaması; burada kötüleşme 3 noktalı PGA VAS'ta $\geq 0,30$ puanlık bir artış olarak tanımlanır;
- Protokol tarafından izin verilen eşiklerin ötesinde kısıtlanmış ilaç kullanılmaması;
- Tedavinin kesilmemesi.

Her iki çalışmada yer alan sekonder etkililik sonlanma noktaları, OCS azalmasının sürdürülmesini ve yıllık alevlenme oranını içermiştir. Her iki çalışma da anifrolumab 300 mg'ın etkililiğini plaseboya karşı değerlendirmiştir.

Her iki çalışmada da hasta demografisi genel olarak benzerdi; Çalışma 1 ve 2'de sırasıyla; ortalama yaş 41,3 ve 42,1 (aralık 18-69) idi, %4,4 ve %1,7 ≥ 65 yaş, %92 ve %93 kadın, %71 ve %60 Beyaz, %14 ve %12 Siyah /Afrikalı Amerikalı ve %5 ve %17 Asyalı idi. Her iki çalışmada da hastaların %72'si yüksek hastalık aktivitesine sahipti (SLEDAI-2K skoru ≥ 10). Çalışma 1 ve 2'de sırasıyla, hastaların %47 ve %49'unda en az 1 organ sisteminde şiddetli hastalık (BILAG A) ve %46 ve %47'sinde en az 2 organ sisteminde orta şiddetli hastalık (BILAG B) mevcuttu. En sık olarak etkilenen organ sistemleri (başlangıçta BILAG A veya B), mukokutanöz sistem (Çalışma 1: %87, Çalışma 2: %85) ve kas-iskelet sistemi (Çalışma 1: %89, Çalışma 2: %88) idi.

Çalışma 1 ve 2'de, hastaların %90'ı (her iki çalışma) anti-nükleer antikorlar (ANA) açısından ve %45 ve %44'ü anti-çift sarmallı DNA (anti-dsDNA) antikorları açısından seropozitif; Hastaların %34 ve %40'ında düşük C3 ve %21 ve %26'sında düşük C4 mevcuttu.

Başlangıçta eşlik eden standart tedavi ilaçları arasında oral kortikosteroidler (Çalışma 1: %83, Çalışma 2: %81), antimalaryaller (Çalışma 1: %73, Çalışma 2: %70) ve immünosupresanlar (Çalışma 1: %47, Çalışma 2: %48; azatiyoprin, metotreksat, mikofenolat ve mizoribin dâhil) bulunmaktadır. Başlangıçta OCS (prednizon veya eşdeğeri) alan hastalar için ortalama günlük doz, Çalışma 1'de 12,3 mg ve Çalışma 2'de 10,7 mg idi. 8-40. Hafta aralığında, başlangıç OCS $\geq$ 10 mg/gün olan hastaların, hastalık aktivitesinde kötüleşme olmadığı sürece, OCS dozlarını $\leq$ 7,5 mg/gün olarak azaltmaları gerekmiştir.

BICLA ve SRI(4) yanıtıyla ilgili olarak, 52. Haftadan önce tedaviyi bırakan hastalar yanıt vermeyen hastalar olarak kabul edilmiştir. Çalışma 1 ve 2'de sırasıyla anifrolumab alan 35 (%19) ve 27 (%15) hasta ve plasebo alan 38 (%21) ve 52 (%29) hasta 52. Haftadan önce tedaviyi bırakmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2: Çalışma 1 ve Çalışma 2'de SLE'li yetişkinlerde elde edilen etkililik sonuçları

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Anifrolumab 300 mg	Plasebo	Anifrolumab 300 mg	Plasebo
52. Haftada BICLA yanıtı*				
Yanıt veren oranı, % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Fark % (%95 GA)	17,0 (7,2, 26,8)		16,3 (6,3, 26,3)	
BICLA yanıtının bileşenleri				
BILAG iyileşmesi, n (%)	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
SLEDAI-2K'da kötüleşme olmaması, n (%) [†]	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
PGA'da kötüleşme olmaması, n (%) [†]	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Tedaviyi bırakmayan, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Protokolde izin verilen eşiğin ötesinde kısıtlanmış ilaç kullanılmaması, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
52. Haftada SRI-4 yanıtı*				
Yanıt veren oranı, % (n/N) [†]	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Fark % (%95 GA)	6,0 (-4,2, 16,2)		18,2 (8,1, 28,3)	
Sürekli OCS azalması [‡]				
Yanıt veren oranı, % (n/N) [†]	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Fark % (%95 GA)	16,6 (3,4, 29,8)		21,2 (6,8, 35,7)	
Alevlenme oranı				
Yıllık alevlenme oranı tahmini, (%95 GA)	0,57 (0,53, 0,76)	0,68 (0,52, 0,90)	0,43 (0,31, 0,59)	0,64 (0,47, 0,86)
Oran tahmini (%95 GA)	0,83 (0,61, 1,15)		0,67 (0,48, 0,94)	

BICLA: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubuna Dayalı Bileşik Lupus Değerlendirmesi; BILAG: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu, PGA: Hekimin Global Değerlendirmesi; SLEDAI-2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığı Aktivite İndeksi 2000; SRI-4: SLE Yanıt Veren İndeksi. Tüm hastalara standart tedavi uygulanmıştır.

* BICLA ve SRI(4), tedavinin kesilmesinin veya kısıtlı ilaç kullanımının yanıt kriterlerinin bir

parçası olduğu bileşik tahmin varyansına dayanmaktadır.

† Tedaviyi bırakan veya kısıtlı ilaçları protokolün izin verdiği eşğin ötesinde kullanan hastalar yanıt vermeyen hastalar olarak kabul edilir.

‡ Başlangıçta OCS ≥ 10 mg/gün olan hasta alt grubu. Yanıt verenler, 40. Haftada OCS $\leq 7,5$ mg/gün'e düşen ve bunu 52. Haftaya kadar sürdüren hastalar olarak tanımlanmıştır.

Uzun Dönem Uzatma

1 ve 2 numaralı çalışmaları (öncül çalışmalar) 52. haftaya kadar tamamlayan hastalar, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 yıllık uzun dönem uzatma çalışmasına (LTE) devam etmiştir. 1 ve 2 numaralı çalışmalarda 150 mg veya 300 mg anifrolumab alan hastalar, LTE'de 300 mg anifrolumab almıştır. 1 ve 2 numaralı çalışmalarda plasebo alan hastalar, LTE'de 300 mg anifrolumab veya plasebo almak üzere 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir, bu da LTE'de yaklaşık 4:1'lik anifrolumab 300 mg : plasebo oranı ortaya çıkarmıştır.

Uzun dönem etkinlik, bir öncül çalışmada 300 mg anifrolumab veya plasebo alan ve LTE'de aynı tedaviyi sürdüren hastalarda değerlendirilmiştir (anifrolumab N=257; plasebo N=112). Bu hastaların %69'u (177/257) anifrolumab ve %46'sı (52/112) plasebo olarak toplamda 4 yıllık tedaviyi tamamlamıştır. 208. haftada, anifrolumab alan hastalarda (n=140) ve plasebo alan hastalarda (n=44) ortalama SLEDAI-2K skoru (SE) sırasıyla 3,4 (0,25) ve 4,0 (0,46) olarak kaydedilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

SAPHNELO® intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Dağılım

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, anifrolumab için tahmini merkezi ve periferik dağılım hacimleri, 69,1 kg'lık bir hasta için sırasıyla 2,93 L (%26,9 VK bireyler arası değişkenlik ile) ve 3,3 L'dir.

Biyotransformasyon

Anifrolumab bir proteindir, bu nedenle spesifik metabolizma çalışmaları yapılmamıştır.

SAPHNELO®, hedef IFNAR aracılı eliminasyon yolağı ve retiküloendotelial sistem tarafından elimine edilir; burada SAPHNELO®'nun vücutta yaygın olarak dağılmış proteolitik enzimler tarafından küçük peptitlere ve ayrı ayrı aminoasitlere parçalanması beklenir.

Eliminasyon

IFNAR1 aracılı klirens doygunluğu nedeniyle, maruz kalma artışları doz orantılıdan daha fazladır.

Popülasyon FK'sı modellemesinden, tahmini tipik sistemik klirens (KL), %33,0 bireyler arası VK değişkenlik ile 0,193 L/gündür. Medyan KL, 1 yıllık tedaviden sonra %8,4 ile zaman içerisinde yavaş yavaş azalır. Uzun vadeli gözlemler sonrasında, tedavinin 2. ve 4. yılları arasında anifrolumabın klirensinin stabil olduğu tespit edilmiştir.

Popülasyon FK analizine göre, anifrolumab bir yıl süreyle verildiğinde, son anifrolumab dozundan yaklaşık 16 hafta sonra hastaların çoğunda (%95), serum konsantrasyonları tespit sınırının altında olmuştur.

Doğrusal/Doğrusal olmayan durum

Anifrolumabın farmakokinetiği (FK), 4 haftada bir 100 ila 1000 mg arasında değişen IV dozlarını takiben SLE’li yetişkin hastalarda ve tek bir dozun ardından sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Anifrolumab, 100 mg ila 1000 mg doz aralığında doğrusal olmayan PK sergiler. PK maruziyeti, her 4 haftada bir 300 mg’ın altındaki dozlarda (önerilen doz) daha hızlı azalmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Sistemik klirenste yaş, ırk, etnik köken, bölge, cinsiyet, IFN durumu veya vücut ağırlığına dayalı klinik olarak anlamlı, doz ayarlaması gerektiren bir fark yoktur.

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzerindeki hastalar)

Popülasyon FK analizine göre, yaş (18 ila 69 yaş arası) anifrolumabın klirensini etkilememiştir; 65 yaş ve üzeri 20 (%3) hasta bulunmuştur. Klinik çalışmalarda anifrolumab alan yaşlı ve genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin anifrolumab üzerindeki etkisini araştırmak için özel klinik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon FK analizlerine dayalı olarak, anifrolumab klirensi, eGFR (30-59 mL/dak/1,73 m²) değerlerinde hafif (60-89 mL/dak/1,73 m²) ve orta derecede düşüş olan SLE hastalarında ve normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (≥ 90 mL/dak/1,73 m²) benzerdir. eGFR’de ciddi düşüş veya son evre böbrek hastalığı (< 30 mL/dk/1,73 m²) olan SLE hastaları klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur; anifrolumab böbrekler yoluyla atılmaz.

UPCR değeri > 2 mg/mg olan hastalar klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur. Popülasyon FK analizlerine dayalı olarak, artmış idrar protein/kreatinin oranı (UPCR), anifrolumab klirensini önemli ölçüde etkilememiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin anifrolumab üzerindeki etkisini araştırmak için özel klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Bir IgG1 monoklonal antikoru olarak, anifrolumab esas olarak katabolizma yoluyla elimine edilir ve hepatik enzimler yoluyla metabolizmaya uğraması beklenmez, bu şekilde, karaciğer fonksiyonundaki bu tip değişikliklerin anifrolumabın eliminasyonu üzerinde herhangi bir etkisi olması muhtemel değildir. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, başlangıç karaciğer fonksiyonu biyobelirteçleri (ALT ve AST $\leq 2.0 \times$ ULN ve toplam bilirubin) anifrolumab klirensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir.

İlaç-İlaç Etkileşimi

Anifrolumab ile formal bir ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Anifrolumabın, birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olması beklenmemektedir.

Popülasyon FK analizlerine göre, oral kortikosteroidler, antimalaryaller, immünosupresanlar [azatioprin, metotreksat, mikofenolat ve mizoribin dâhil], NSAİİ’ler, ADE inhibitörleri, HMG-

CoA redüktaz inhibitörleri) anifrolumabın FK'sını önemli ölçüde etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı

Klinik dışı veriler, sinomolgus maymunlarında yapılan konvansiyonel güvenlik farmakolojisi çalışmalarına veya tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Anifrolumab monoklonal bir antikör olduğundan, bu tip genotoksisite ve karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

IFNAR1 blokajına ilişkin kemirgen modellerinde, artmış karsinojenik potansiyel gözlenmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi

Gelişimsel toksisite

Sinomolgus maymunlarında yapılan bir doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, embriyo-fetal kayıp insidansında artış görülmüştür; bu bulguların insidansı geçmişteki kontrol değerleri içindeydi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulguların insanlar için anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir. EAA bazında önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) yaklaşık 28 katına kadar olan maruz kalmalar için hiçbir maternal veya doğum sonrası gelişimsel etki gözlenmemiştir. Mevcut verilere dayanarak, anifrolumabın gebe kalma ve implantasyon üzerindeki potansiyel etkisi göz ardı edilemez.

Fertilite

Erkek ve dişi fertilitesi üzerindeki etkiler, hayvan çalışmalarında doğrudan değerlendirilmemiştir. 9 aylık tekrarlanan doz çalışmasında, sinomolgus maymunlarında EAA bazında MRHD'nin yaklaşık 58 katında semen analizi, spermatogenez evrelemesi, adet döngüsü, organ ağırlıkları ve üreme organlarındaki histopatolojik bulgulara ilişkin dolaylı ölçümler üzerinde anifrolumab ile ilişkili hiçbir advers olay görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin

L-histidin hidroklorür monohidrat

L-lizin hidroklorür

α,α -Trehaloz dihidrat

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

36 ay

Seyreltilmiş infüzyonluk çözelti

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 2°C – 8°C'de 24 saat ve 25°C'de 4 saattir.

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde 2°C – 8°C'de 24 saati geçmez.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakon 2-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız. Dondurmayınız. Çalkalamayınız

Seyreltilmiş infüzyon çözeltisi

Tıbbi ürünün seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Elastomerik tıpalı ve gri açılır kapanır alüminyum contalı şeffaf tip I cam flakonda 2,0 mL konsantre.

1 flakonluk ambalaj boyutu

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
SAPHNELO®, tek dozluk bir flakon olarak takdim edilir. İnfüzyon çözeltisi bir sağlık mesleği mensubu tarafından aseptik teknik kullanılarak aşağıdaki şekilde hazırlanmalı ve uygulanmalıdır:

Çözeltinin hazırlanması

1. Flakonda partiküler madde ve renk bozulması olup olmadığı görsel olarak incelenir. SAPHNELO®, berrak ila opalesan, renksiz ila hafif sarı bir çözeltidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya görünür parçacıklar varsa flakonunu atınız. Flakonunu çalkalamayınız.
2. Bir infüzyon torbasında 2,0 mL SAPHNELO® infüzyon çözeltisini 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisiyle 50 mL veya 100 mL'ye seyreltiniz.
3. Çözeltiyi nazıkçe ters çevirerek karıştırınız. Çalkalamayınız.
4. Şişede kalan herhangi bir konsantre atılmalıdır.
5. İnfüzyon çözeltisinin hazırlandıktan hemen sonra uygulanması tavsiye edilir. İnfüzyon çözeltisi buzdolabında saklandıysa (bkz. Bölüm 6.3), uygulamadan önce oda sıcaklığına (15 ila 25°C) gelmesi beklenir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/168

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.06.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../...