AstraZeneca

Saphnelo® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Saphnelo® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saphnelo® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Saphnelo® 120 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 120 mg Anifrolumab* in 0,8 ml.

Jeder Fertigpen enthält 120 mg Anifrolumab* in 0,8 ml.

* Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen (NS0) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze/jeder Fertigpen enthält 0,4 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Patienten können sich Saphnelo selbst injizieren oder die Betreuungsperson wendet es subkutan an, nachdem das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist. Das medizinische Fachpersonal sollte die subkutane Injektionstechnik gemäß der Information „Hinweise zur Anwendung" sorgfältig schulen und über Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen aufklären (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion einmal wöchentlich.

Verpasste Dosis
Wenn eine subkutane Dosis verpasst wurde, sollte der Patient angewiesen werden, Saphnelo zu injizieren, sobald er sich daran erinnert. Danach kann der Patient einen neuen wöchentlichen Rhythmus an dem Tag beginnen, an dem die verpasste Dosis injiziert wurde, oder die Injektion an dem üblichen Injektionstag fortsetzen, sofern ein Mindestabstand von 3 Tagen zwischen den Injektionen eingehalten wird.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Es liegen nur begrenzt Informationen bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (n = 33) vor; bei Patienten über 75 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

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

Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Saphnelo wird als subkutane Injektion in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Bauchnabel herum. Wenn medizinisches Fachpersonal oder eine Betreuungsperson die Injektion vornimmt, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut empfindlich, geprellt, gerötet oder verhärtet ist. Wenn im selben Bereich injiziert wird, sollen die Patienten angewiesen werden, eine Injektionsstelle zu wählen, die mindestens 3 cm von der letzten Injektionsstelle entfernt ist.

Eine ausführliche Anleitung zur subkutanen Anwendung von Saphnelo in einer Fertigspritze oder im Fertigpen ist der Information „Hinweise zur Anwendung" zu entnehmen.

Umstellung zwischen den Arten der Anwendung
Wenn ein Patient von der intravenösen Anwendung auf die subkutane Anwendung umgestellt wird, sollte die erste subkutane Injektion etwa 2 Wochen nach der letzten intravenösen Dosis verabreicht werden.

Wenn ein Patient von der subkutanen Anwendung auf die intravenöse Anwendung umgestellt wird, sollte die erste intravenöse Infusion etwa 3 bis 4 Wochen nach der letzten subkutanen Dosis verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Patientengruppen, die von den klinischen Studien ausgeschlossen waren

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

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

Überempfindlichkeit

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

In den intravenösen und subkutanen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurden bei 0,5 % der Patienten, die Anifrolumab erhielten, schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Angioödem) berichtet.

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

Infektionen

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

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

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

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

In den placebokontrollierten klinischen Studien waren Patienten mit einer aktiven Tuberkulose (*tuberculosis*, TBC) oder einer latenten TBC in der Anamnese, bei denen ein adäquater Behandlungsverlauf nicht bestätigt werden konnte, ausgeschlossen. Vor Einleitung einer Behandlung mit Anifrolumab

bei Patienten mit unbehandelter latenter TBC soll eine Anti-Tuberkulose(Anti-TBC)-Therapie in Erwägung gezogen werden. Anifrolumab soll nicht bei Patienten mit aktiver TBC angewendet werden.

Immunisierung

Vor Beginn der Behandlung sollte darauf geachtet werden, dass alle entsprechenden Schutzimpfungen gemäß den aktuellen Schutzimpfungs-Empfehlungen abgeschlossen wurden. Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen soll bei Patienten, die mit Anifrolumab behandelt werden, vermieden werden.

Immunantworten auf Totimpfstoffe wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Malignität

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

In den intravenösen und subkutanen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurden maligne Neoplasmen (einschließlich nicht-melanotischer Hautkrebs) bei 0,9 % der Patienten berichtet, die Anifrolumab erhielten, im Vergleich zu 0,6 % der Patienten, die Placebo erhielten (expositionsbereinigte Inzidenzrate [EAIR]: 0,95 bzw. 0,64 Ereignisse pro 100 Patientenjahre [PY]). Malignome, ausgenommen nichtmelanotischer Hautkrebs, wurden bei 0,5 % bzw. 0,6 % der Patienten beobachtet, die Anifrolumab bzw. Placebo erhielten. Bei den Patienten, die Anifrolumab erhielten, wurden Brust- und Plattenepithelkarzinome bei mehr als einem Patienten beobachtet.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,4 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze/Fertigpen, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

Immunantwort

Totimpfstoffe
In einer explorativen Studie wurde bei einer kleinen Anzahl erwachsener Patienten mit moderatem bis schwerem SLE die Immunantwort auf einen saisonalen Influenza-Totimpfstoff untersucht. Die durch eine saisonale Influenzavirus-Impfung ausgelösten humoralen Antikörperreaktionen waren numerisch vergleichbar zwischen Patienten, die Anifrolumab zusätzlich zur Standardbehandlung erhielten, und denen, die nur die Standardbehandlung erhielten.

Lebendimpfstoffe
Die gleichzeitige Anwendung von Anifrolumab mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Anifrolumab waren Infektionen der oberen Atemwege (32 %), Bronchitis (9,8 %), infusionsbedingte Reaktionen (9,4 %) und Herpes Zoster (5,4 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Herpes Zoster (0,3 %) und Bronchitis (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Langzeitsicherheit

Patienten, die die Studien 1 und 2 (die intravenösen Phase-III-Studien) bis Woche 52 abgeschlossen hatten, waren berechtigt, die Behandlung in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Langzeitverlängerungsstudie (*long-term extension,* LTE) für weitere 3 Jahre fortzusetzen (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt war das Langzeitsicherheitsprofil von intravenös angewendetem Anifrolumab mit dem der 52-wöchigen Studien konsistent.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit
In den kontrollierten intravenösen und subkutanen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrug die Inzidenz der Überempfindlichkeitsreaktionen 2,2 % in der Anifrolumab-Gruppe und 0,5 % in der Placebogruppe. Die Überempfindlichkeitsreaktionen waren überwiegend von leichtem bis mittlerem Schweregrad. In der subkutanen Studie führte ein Fall von Überempfindlichkeit zum Absetzen von Anifrolumab.

In den intravenösen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen wurden alle Überempfindlichkeitsreaktionen innerhalb des Zeitraums der ersten 6 Infusionen berichtet. Eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei einem Patienten während der ersten Infusion berichtet. Der Patient erhielt weiterhin Anifrolumab, wobei vor den nachfolgenden Infusionen jeweils eine Prämedikation gegeben wurde.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*	Sehr häufig
	Bronchitis*	Häufig
	Herpes Zoster	Häufig
	Atemwegsinfektion*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich§
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion‡	Häufig

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

§ Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ und Abschnitt 4.4.

‡ Trifft nur auf die Anwendung als intravenöse Infusion zu.

Im SLE-Entwicklungsprogramm wurde bei einem Patienten eine anaphylaktische Reaktion berichtet, die nach der intravenösen Gabe von 150 mg Anifrolumab auftrat; der Patient wurde behandelt und erholte sich (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsbedingte Reaktionen
In den kontrollierten intravenösen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrug die Inzidenz der infusionsbedingten Reaktionen 9,4 % in der Anifrolumab-Gruppe und 7,1 % in der Placebogruppe. Die infusionsbedingten Reaktionen waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad (die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl). Keine dieser Reaktionen war schwerwiegend und keine führte zum Absetzen von Anifrolumab. Infusionsbedingte Reaktionen wurden am häufigsten zu Beginn der Behandlung, bei der ersten und zweiten Infusion und seltener bei den nachfolgenden Infusionen berichtet.

Atemwegsinfektionen
In den kontrollierten intravenösen und subkutanen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrugen die Inzidenzraten für Anifrolumab im Vergleich zu Placebo: Infektionen der oberen Atemwege (32 % *vs.* 21 %), Bronchitis (9,8 % *vs.* 5,2 %) und Infektionen der Atemwege (2,8 % *vs.* 1,2 %). Die Infektionen waren überwiegend nicht schwerwiegend, von leichter bis mittlerer Ausprägung und klangen ohne Absetzen der Anifrolumab-Therapie ab (siehe Abschnitt 4.4).

Herpes Zoster
In den kontrollierten intravenösen und subkutanen klinischen Studien mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen betrug die Inzidenz von Herpes-Zoster-Infektionen 5,4 % in der Anifrolumab-Gruppe und 1,2 % in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.4). Die mittlere Zeit bis zum Auftreten betrug bei Patienten, die Anifrolumab erhielten, 132 Tage (Bereich 2 – 351 Tage).

Die Inzidenzraten nahmen in der LTE (intravenöse Anwendung) im Laufe der Zeit ab.

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

Immunogenität

In den intravenösen Phase-III-Studien wurden bei 6 von 352 (1,7 %) der mit Anifrolumab in der empfohlenen Dosierung behandelten Patienten behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) während des 60-wöchigen Studienzeitraums nachgewiesen.

In der LTE (Behandlungsjahre 2 bis 4) wurden bei weiteren 5 Patienten, die mit Anifrolumab behandelt wurden, behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper nachgewiesen.

Aufgrund methodischer Limitationen ist die klinische Relevanz dieser Befunde nicht bekannt.

In der subkutanen Phase-III-Studie wurden bei 9 von 178 (5,1 %) der mit Anifrolumab behandelten Patienten behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums nachgewiesen; es wurden keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden SLE-Patienten Dosen von bis zu 1 000 mg intravenös gegeben, ohne Hinweise auf dosislimitierende Toxizitäten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG11

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei erwachsenen Patienten mit SLE zeigte die Anwendung von Anifrolumab in Dosen ≥ 300 mg als intravenöse Infusion alle 4 Wochen und 120 mg als subkutane Injektion einmal wöchentlich eine anhaltende Neutralisation (≥ 80 %) der pharmakodynamischen Typ-1-Interferon-Signatur von 21 Genen im Blut. Diese Suppression zeigte sich bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und blieb während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums entweder erhalten oder verstärkte sich weiter. In den klinischen SLE-Studien ging die pharmakodynamische Typ-I-IFN-Gen-Signatur in den Blutproben nach Absetzen von Anifrolumab am Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums innerhalb von 8 bis 12 Wochen zurück auf die Ausgangswerte.

Anifrolumab 150 mg (intravenös) zeigte zu frühen Zeitpunkten eine Gen-Signatur-Suppression unter 20 %, die bis zum Ende des Behandlungszeitraums eine maximale Suppression von unter 60 % erreichte.

Bei SLE-Patienten, die bei Baseline einen positiven Nachweis auf Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper (Anti-dsDNA-Antikörper) hatten, führte die Behandlung mit Anifrolumab 300 mg als intravenöse Infusion alle

4 Wochen und 120 mg als subkutane Injektion einmal wöchentlich zu einer numerischen Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper über die Zeit bis Woche 52.

Bei Patienten mit niedrigem Komplement (C3 und C4) wurde bis Woche 52 ein Anstieg der Komplement-Konzentrationen bei den mit Anifrolumab 300 mg intravenös behandelten Patienten beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

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

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

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

In Studie 1 war der primäre Endpunkt das Ansprechen im *SLE-Responder-Index* (SRI-4), definiert als das Erreichen jedes der folgenden Kriterien in Woche 52 im Vergleich zur Baseline:
- Verringerung um ≥ 4 Punkte im SLEDAI-2K im Vergleich zur Baseline;
- Keine neue Organsystembeteiligung, definiert als 1 oder mehr BILAG A Items oder 2 oder mehr BILAG B Items im Vergleich zur Baseline;
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität im Vergleich zur Baseline, definiert als ein Anstieg von ≥ 0,30 Punkten auf der 3-Punkt-PGA visuellen Analogskala (VAS);
- Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus;
- Kein Therapieabbruch.

In Studie 2 war der primäre Endpunkt das Ansprechen im *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment* (BICLA) in Woche 52, definiert als Verbesserung in allen Organdomänen, die eine moderate oder schwere Krankheitsaktivität bei Baseline aufwiesen:
- Verringerung aller zur Baseline bestandenen BILAG A Items auf B/C/D und zur Baseline bestandenen BILAG B Items auf C/D und keine BILAG-Verschlechterung in anderen Organsystemen, definiert als ≥ 1 neues BILAG A Item oder ≥ 2 neue BILAG B Items;
- Keine Verschlechterung im SLEDAI-2K im Vergleich zur Baseline, wobei Verschlechterung definiert ist als ein Anstieg von > 0 Punkten im Vergleich zur Baseline;
- Keine Verschlechterung der Lupus-Krankheitsaktivität im Vergleich zur Baseline, wobei Verschlechterung definiert ist als ein Anstieg von ≥ 0,30 Punkten auf der 3-Punkt-PGA-VAS;
- Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus;
- Kein Therapieabbruch.

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

Die demographischen Merkmale der Patienten waren in beiden Studien generell vergleichbar; in den Studien 1 bzw. 2 betrug das mediane Alter 41,3 bzw. 42,1 Jahre (Bereich 18 – 69 Jahre), 4,4 % bzw. 1,7 % waren ≥ 65 Jahre, 92 % bzw. 93 % waren weiblich, 71 % bzw. 60 % waren Weiß, 14 % bzw. 12 % waren Schwarz/Afroamerikaner und 5 % bzw. 17 % waren Asiaten. In beiden Studien hatten 72 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Score ≥ 10 Punkte). In den Studien 1 bzw. 2 hatten 48 % bzw. 49 % eine schwere Erkrankung (BILAG A) in mindestens einem Organsystem und 46 % bzw. 47 % der Patienten hatten eine mittelschwere Erkrankung (BILAG B) in mindestens zwei Organsystemen. Die am häufigsten beteiligten Organsysteme (BILAG A oder B bei Baseline) waren das mukokutane (Studie 1: 87 %, Studie 2: 85 %) und das muskuloskelettale System (Studie 1: 89 %, Studie 2: 88 %).

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

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

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Langzeitverlängerung: Patienten, die die Studien 1 und 2 (Feeder-Studien) bis Woche 52 abgeschlossen hatten, waren berechtigt, die Behandlung in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten LTE-Studie über 3 Jahre fortzusetzen. Patienten, die in den Studien 1 und 2 entweder 150 mg oder 300 mg Anifrolumab erhalten hatten, erhielten 300 mg Anifrolumab in der LTE. Patienten, die in den Studien 1 und 2 Placebo erhalten hatten, wurden 1:1 re-randomisiert, um entweder 300 mg Anifrolumab oder Placebo zu erhalten, was einem ungefähren Verhältnis von Anifrolumab 300 mg zu Placebo von 4:1 in der LTE entspricht.

Die Langzeitwirksamkeit wurde bei Patienten untersucht, die in einer Feeder-Studie 300 mg Anifrolumab oder Placebo erhielten und die in der LTE weiterhin die gleiche Behandlung erhielten (Anifrolumab N = 257; Placebo N = 112). Von diesen schlossen 69 % der Patienten, die Anifrolumab erhielten (177/257), und 46 % der Patienten, die Placebo erhielten (52/112), die Behandlung über insgesamt 4 Jahre ab. In Woche 208 betrug der mittlere SLEDAI-2K-Score (Standardfehler [SE]) 3,4 (0,25) und 4,0 (0,46) bei Patienten, die Anifrolumab (n = 140) bzw. Placebo (n = 44) erhielten.

Subkutane Anwendung
Die Sicherheit und Wirksamkeit von subkutan angewendetem Anifrolumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen untersucht. Alle Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und hatten eine SLE-Diagnose gemäß den Klassifikationskriterien des *American College of Rheumatology* (1997 überarbeitet). Die Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Erkrankung gemäß SLE-Krankheitsaktivitätsindex 2000 (*SLE Disease Activity Index 2000*, SLEDAI-2K) von ≥ 6 Punkten, eine Organsystembeteiligung gemäß dem *British Isles Lupus Assessment Group* Index (BILAG-Index) und einen *Physician's Global Assessment* Score (PGA-Score) ≥ 1, trotz Erhalt einer SLE-Standardtherapie bei Baseline, bestehend aus entweder einem oder einer Kombination mehrerer oraler Corticosteroide (*oral corticosteroids*, OCS), Antimalariamittel und/oder Immunsuppressiva. Mit Ausnahme der OCS (Prednison oder Äquivalent), für die eine schrittweise Reduktion im Protokoll vor-

gesehen war, wurde bei den Patienten die bestehende SLE-Therapie in gleicher Dosierung während der Studie fortgeführt. Patienten mit schwerer aktiver Lupus Nephritis und Patienten mit schwerem aktivem Lupus des Zentralnervensystems waren ausgeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert (1:1), um 120 mg Anifrolumab oder Placebo als subkutane Injektion einmal jede Woche zu erhalten.

Eine prä-spezifizierte Interimsanalyse wurde durchgeführt, als 220 randomisierte Patienten die Woche 52 abgeschlossen oder die Studie verlassen hatten. Von diesen waren 89 % weiblich, 78 % waren Weiß, 7 % waren Asiaten und 4 % waren Schwarz/Afroamerikaner. Das Durchschnittsalter betrug 43 Jahre (Bereich: 19 – 70 Jahre). Bei Baseline hatten 67 % eine hohe Krankheitsaktivität (SLEDAI-2K-Score ≥ 10), 45 % eine schwere Erkrankung (BILAG A) in mindestens einem Organsystem und 50 % eine mittelschwere Erkrankung (BILAG B) in mindestens zwei Organsystemen. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme (BILAG A oder B bei Baseline) waren das muskuloskelettale (95 %) und das mukokutane (92 %) System; 2 % betrafen den kardiorespiratorischen und 2 % den renalen Bereich. Bei Baseline waren 95 % der Patienten seropositiv auf antinukleäre Antikörper (ANA) und 40 % auf Anti-dsDNA-Antikörper; 33 % der Patienten hatten niedrige C3- und 24 % niedrige C4-Konzentrationen. Die SLE-Standardhintergrundtherapie umfasste OCS (82 %; mittlere Tagesdosis [Prednison oder Äquivalent] 9,8 mg), Immunsuppressiva (56 %) und Antimalariamittel (80 %). Während der Wochen 8 – 40 sollten Patienten mit einer OCS-Dosis von ≥ 10 mg/Tag bei Baseline ihre OCS-Dosis auf ≤ 7,5 mg/Tag schrittweise reduzieren, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung des Krankheitszustandes.

Die Randomisierung wurde nach dem SLEDAI-2K-Score bei Baseline (< 10 vs. ≥ 10 Punkte), der OCS-Dosis an Tag 1 (< 10 mg/Tag vs. ≥ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) und den Ergebnissen des Interferon-Gen-Signatur-Tests (hoch vs. niedrig) stratifiziert.

Die primären Analysen bewerteten die Verringerung der Gesamtkrankheitsaktivität, gemessen anhand der BICLA-Response in Woche 52. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde für Anifrolumab 120 mg bei subkutaner Anwendung eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verringerung der Gesamtkrankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Siehe Tabelle 3

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Anifrolumab wurde bei erwachsenen SLE-Patienten nach

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

	Studie 1		Studie 2	
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Anifrolumab 300 mg	Placebo
BICLA-Response in Woche 52*				
Ansprechrate in % (n/N)	47,1 (85/180)	30,2 (55/184)	47,8 (86/180)	31,5 (57/182)
Differenz in % (95 %-KI)	17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3)	
Komponenten der BICLA-Response:				
BILAG-Verbesserung, n (%) †	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Keine Verschlechterung des SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Keine Verschlechterung des PGA, n (%) †	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)
Kein Therapieabbruch, n (%)	145 (80,6)	146 (79,3)	153 (85,0)	130 (71,4)
Keine Anwendung anwendungsbeschränkter Arzneimittel gemäß Studienprotokoll über die im Studienprotokoll festgelegten Grenzwerte hinaus, n (%)	140 (77,8)	128 (69,6)	144 (80,0)	123 (67,6)
SRI-4-Response in Woche 52*				
Ansprechrate in % (n/N) †	49,0 (88/180)	43,0 (79/184)	55,5 (100/180)	37,3 (68/182)
Differenz in % (95 %-KI)	6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	
Andauernde OCS-Reduktion ‡				
Ansprechrate in % (n/N) †	49,7 (51/103)	33,1 (34/102)	51,5 (45/87)	30,2 (25/83)
Differenz in % (95 %-KI)	16,6 (3,4; 29,8)		21,2 (6,8; 35,7)	
Schubrate				
Geschätzte jährliche Schubrate, (95 %-KI)	0,57 (0,43; 0,76)	0,68 (0,52; 0,90)	0,43 (0,31; 0,59)	0,64 (0,47; 0,86)
Geschätzte Rate-Ratio (95 %-KI)	0,83 (0,61; 1,15)		0,67 (0,48; 0,94)	

BICLA: *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment;* BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group;* PGA: *Physician's Global Assessment;* SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SRI-4: *SLE-Responder-Index*.
Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie.

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

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

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

Tabelle 3 BICLA-Ansprechrate in Woche 52

	Anifrolumab 120 mg	Placebo
BICLA-Ansprechrate		
Ansprechrate in % (n/N)*	59,4 (65/109)	43,9 (49/111)
Differenz in % (95 %-KI)	15,5 (2,3; 28,6)	
Komponenten der BICLA-Response‡		
BILAG-Verbesserung, n (%)	65 (59,5)	49 (44,1)
Keine Verschlechterung des SLEDAI-2K, n (%)	81 (74,3)	80 (71,6)
Keine Verschlechterung des PGA, n (%)	81 (74,4)	82 (73,7)

BICLA: *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; PGA: *Physician's Global Assessment*; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*.
Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie.

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

‡ Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation ergänzt.

Gabe intravenöser Dosen zwischen 100 und 1000 mg, angewendet einmal alle 4 Wochen, und subkutanen wöchentlichen Dosen von 120 mg und bei gesunden Freiwilligen nach Gabe einer intravenösen oder subkutanen Einmaldosis untersucht.

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

Resorption

Auf Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrug die geschätzte Bioverfügbarkeit von Anifrolumab nach subkutaner Gabe etwa 75 %. Die Steady-State-Exposition wurde nach etwa 16 Wochen subkutaner Gabe erreicht.

Verteilung

Auf Grundlage einer Populations-PK-Analyse betrugen die geschätzten zentralen bzw. peripheren Verteilungsvolumina für Anifrolumab 3,48 Liter bzw. 1,72 Liter bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 68 kg.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Auf Grundlage der Populations-PK-Modelle betrug die geschätzte typische systemische Clearance (CL) 0,146 Liter/Tag. Nach Langzeitbeobachtungen wurde festgestellt, dass die Clearance von Anifrolumab in den Behandlungsjahren 2 bis 4 stabil war.

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

Besondere Patientengruppen

Es zeigte sich kein klinisch bedeutsamer Unterschied bei der systemischen Clearance auf Grundlage von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Region, Geschlecht, IFN-Status oder Körpergewicht, der eine Dosisanpassung erforderlich machen würde.

Ältere Patienten
Auf Grundlage der Populations-PK-Analyse hatte das Lebensalter (Bereich 18 – 70 Jahre) keinen Einfluss auf die Clearance von Anifrolumab; der Populations-PK-Datensatz umfasste 33 (3 %) Patienten, die ≥ 65 Jahre waren.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine spezifischen klinischen Studien zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf Anifrolumab durchgeführt. Auf Grundlage der Populations-PK-Analysen waren die Werte der Anifrolumab-Clearance bei SLE-Patienten mit leicht (60 – 89 ml/min/1,73 m^2) und moderat verringerter eGFR (30 – 59 ml/min/1,73 m^2) mit denen von Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 90 ml/min/1,73 m^2) vergleichbar. SLE-Patienten mit starker Verringerung der eGFR oder terminaler Niereninsuffizienz (< 30 ml/min/1,73 m^2) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen; Anifrolumab wird nicht über die Nieren abgebaut.

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

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

Da Anifrolumab als monoklonaler IgG1-Antikörper hauptsächlich über den Katabolismus eliminiert und vermutlich nicht über Leberenzyme verstoffwechselt wird, haben Veränderungen der Leberfunktion wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Elimination von Anifrolumab. Auf Grundlage der Populations-PK-Analysen zeigten die zur Baseline gemessenen Biomarker für die Leberfunktion (ALT und AST ≤ 2,0 × ULN sowie Gesamtbilirubin) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Anifrolumab-Clearance.

Wechselwirkungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinik

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

Mutagenität und Karzinogenität

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

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

Reproduktionstoxizität

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

Fertilität
Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht direkt untersucht. In der 9-monatigen Studie mit wiederholter Gabe zeigten sich bei Cynomolgus-Affen beim ungefähr 58-Fachen der intravenösen MRHD und 52-Fachen der subkutanen MRHD auf Basis der AUC keine Anifrolumab-bezogenen Auswirkungen auf indirekte Messwerte für die männliche oder weibliche Fertilität, basierend auf Samenanalyse, Spermatogenese-Stadien, Menstruationszyklus, Organgewichten und histopathologischen Befunden in den Reproduktionsorganen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Lysinhydrochlorid
Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die Saphnelo Fertigspritze/der Fertigpen kann bei Bedarf für maximal 7 Tage bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Fertigspritze/der Fertigpen Raumtemperatur erreicht hat, darf diese/dieser nicht zurück in den Kühlschrank gelegt werden. Verwerfen Sie die Fertigspritze/den Fertigpen, wenn diese/dieser bei Raumtemperatur aufbewahrt und nicht innerhalb von 7 Tagen verwendet wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht einfrieren, schütteln oder Hitze aussetzen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

0,8 ml Lösung in einer Spritze aus Typ-I-Glas mit einer 27-Gauge, 12,7-mm-Edelstahlnadel mit festem Nadelschutz und einem

Bromobutyl-Kolbenstopfen. Die Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz, einer Kolbenstange und einer Fingerauflage ausgestattet.

Packung beinhaltet 1 Fertigspritze.

Fertigpen

0,8 ml Lösung in einer Spritze aus Typ-I-Glas mit einer 27-Gauge, 12,7-mm-Edelstahlnadel mit festem Nadelschutz und einem Bromobutyl-Kolbenstopfen. Der Fertigpen besteht aus der Spritze und einem manuellen, mechanischen (federbasierten) Injektionsgerät.

Packungsgrößen:
- 1 Fertigpen
- 4 Fertigpens
- Mehrfachpackung mit 12 (3 Packungen mit je 4) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Ausführungen und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

1. Vor der Anwendung die Saphnelo Fertigspritze/den Fertigpen aus dem Kühlschrank entnehmen und die Injektionslösung für 60 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.
2. Untersuchen Sie die Injektionslösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwerfen Sie die Fertigspritze oder den Fertigpen, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel sichtbar sind.
3. Eine ausführliche Anleitung für die Vorbereitung und Anwendung von Saphnelo mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen sind der Information „Hinweise zur Anwendung“ zu entnehmen.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1623/002	1 Fertigspritze
EU/1/21/1623/003	1 Fertigpen
EU/1/21/1623/004	4 Fertigpens
EU/1/21/1623/005	12 (3 × 4) Fertigpens (Mehrfachpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Februar 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. August 2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Packung mit 1 Fertigpen N 1
Packung mit 4 Fertigpens N 2
Packung mit 12 (3 × 4) Fertigpens N 3

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt