

Rx

SAPHNELO®

Anifrolumab

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Anifrolumab 300 mg/2 mL (150 mg/mL).

Anifrolumab là một chất đối kháng thụ thể interferon (IFN) tít I, kháng thể đơn dòng immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) được tổng hợp từ tế bào u tủy chuột (NS0) bởi công nghệ ADN tái tổ hợp. Khối lượng phân tử khoảng 148 kDa.

Thành phần tá dược: Histidine, Histidine hydrochloride monohydrate, Lysine hydrochloride, Polysorbate 80, Trehalose dihydrate và Nước pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền.

SAPHNELO (anifrolumab) là một dung dịch vô khuẩn, không chứa chất bảo quản, trong suốt đến hơi đục, không màu đến hơi vàng, sử dụng đường tĩnh mạch. SAPHNELO chứa anifrolumab ở nồng độ 150 mg/mL trong một lọ đơn liều. pH của dung dịch là 5,9.

CHỈ ĐỊNH

SAPHNELO (anifrolumab) được chỉ định để điều trị lupus ban đỏ hệ thống (SLE) mức độ trung bình đến nặng ở người trưởng thành đang được điều trị tiêu chuẩn [xem Nghiên cứu lâm sàng].

Giới hạn sử dụng

Hiệu quả của SAPHNELO chưa được đánh giá trên bệnh nhân viêm thận lupus ở giai đoạn hoạt động mức độ nặng hoặc lupus thần kinh trung ương ở giai đoạn hoạt động mức độ nặng. SAPHNELO không được khuyến cáo sử dụng trong các trường hợp này.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều khuyến cáo

SAPHNELO phải được pha loãng trước khi dùng đường tĩnh mạch [xem Cách dùng, liều dùng].

Liều khuyến cáo của SAPHNELO là 300 mg, sử dụng đường tiêm truyền tĩnh mạch trong 30 phút, mỗi 4 tuần.

Quên liều

Nếu đã quên tiêm truyền một liều, cần dùng lại SAPHNELO càng sớm càng tốt. Cần duy trì khoảng thời gian ít nhất 14 ngày giữa các lần tiêm truyền thuốc.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều. Thông tin về đối tượng ≥ 65 tuổi còn hạn chế (n=20); không có dữ liệu ở bệnh nhân trên 75 tuổi [xem Đặc tính dược động học].

Suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều. Không có kinh nghiệm trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối [xem Đặc tính dược động học].

Suy giảm chức năng gan

Không cần điều chỉnh liều [xem Đặc tính dược động học].

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SAPHNELO ở trẻ em và trẻ vị thành niên (< 18 tuổi) chưa được thiết lập. Hiện không có dữ liệu.

Hướng dẫn chuẩn bị và sử dụng

SAPHNELO được đóng gói ở dạng lọ đơn liều. Việc chuẩn bị dung dịch pha loãng dùng để tiêm truyền cần sử dụng kỹ thuật vô trùng theo các bước sau:

1. Kiểm tra lọ thuốc bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu. SAPHNELO là dung dịch trong suốt đến hơi đục, không màu đến hơi vàng. Loại bỏ lọ thuốc nếu dung dịch trắng đục như sữa, đổi màu hoặc có thể nhìn thấy tiểu phân bằng mắt thường. Không được lắc lọ thuốc.
2. Rút và loại bỏ 2 mL dung dịch từ túi dịch truyền chứa dung dịch tiêm Natri clorid 0,9% 50 mL hoặc 100 mL.
3. Rút 2 mL dung dịch từ lọ SAPHNELO và thêm vào túi dịch truyền. Trộn dung dịch bằng cách đảo ngược nhẹ nhàng. Không được lắc.
4. Mỗi lọ chỉ được sử dụng một lần duy nhất. Loại bỏ phần dung dịch chưa sử dụng còn thừa trong lọ.
5. Sử dụng dung dịch tiêm truyền ngay lập tức sau khi pha.
6. Nếu dung dịch tiêm truyền không được sử dụng ngay, cần bảo quản dung dịch SAPHNELO đã pha loãng ở nhiệt độ phòng (15°C đến 25°C) trong tối đa 4 giờ, hoặc trong tủ lạnh (2°C đến 8°C) trong tối đa 24 giờ. Không đông lạnh. Tránh ánh sáng. Nếu bảo quản trong tủ lạnh, cần để dung dịch SAPHNELO đã pha loãng đạt đến nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.
7. Tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch trong vòng 30 phút qua dây truyền dịch chứa bộ lọc nội tuyến hoặc bộ sung vô trùng, ít bám dính protein có kích thước lỗ lọc 0,2 – 15 micron.
8. Tráng dây truyền dịch với 25 mL Natri clorid 0,9% tại thời điểm kết thúc truyền để đảm bảo dùng hết liều thuốc SAPHNELO.
9. Không được truyền chung với các thuốc khác trên cùng bộ dây truyền.
10. Loại bỏ lượng thuốc không sử dụng hoặc vật liệu thừa theo quy định của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào được liệt kê ở phần *Thành phần công thức thuốc*.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nhiễm trùng nghiêm trọng

Nhiễm trùng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong có thể xảy ra trên bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm SAPHNELO. Nhìn chung, tỷ lệ xảy ra nhiễm trùng nghiêm trọng trong các thử nghiệm có đối chứng trên bệnh nhân sử dụng SAPHNELO tương tự so với giả dược, trong khi nhiễm trùng gây tử vong xảy ra nhiều hơn trên bệnh nhân sử dụng SAPHNELO [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc].

Trong các thử nghiệm có đối chứng, SAPHNELO làm tăng nguy cơ nhiễm trùng hô hấp và herpes zoster (đã có báo cáo về các trường hợp herpes zoster lan tỏa) [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc].

Cần nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng SAPHNELO trên bệnh nhân nhiễm trùng mạn tính, có tiền sử nhiễm trùng tái diễn, hoặc có các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng. Tránh khởi trị bằng SAPHNELO trên bệnh nhân có bất cứ nhiễm trùng ở giai đoạn hoạt động có ý nghĩa lâm sàng nào cho đến khi nhiễm trùng cải thiện hoặc đã được điều trị đầy đủ. Hướng dẫn bệnh nhân tìm tư vấn y khoa nếu xuất hiện dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm trùng có ý nghĩa lâm sàng. Nếu bệnh nhân xuất hiện nhiễm

trùng, hoặc không đáp ứng với điều trị nhiễm trùng tiêu chuẩn, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và cân nhắc gián đoạn điều trị bằng SAPHNELO cho đến khi nhiễm trùng cải thiện.

Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (bao gồm sốc phản vệ) đã được báo cáo sau khi sử dụng SAPHNELO [xem *Chống chỉ định*]. Các biến cố phù mạch cũng đã được báo cáo [xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*].

Các phản ứng quá mẫn và phản ứng liên quan đến tiêm truyền khác đã xảy ra sau khi dùng SAPHNELO [xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*]. Cần nhắc dùng thuốc dự phòng trước khi truyền SAPHNELO trên bệnh nhân có tiền sử xảy ra các phản ứng nói trên.

SAPHNELO nên được sử dụng bởi chuyên viên y tế để kiểm soát các phản ứng quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ và các phản ứng liên quan đến tiêm truyền. Nếu xảy ra các phản ứng liên quan đến tiêm truyền hoặc quá mẫn nghiêm trọng (ví dụ, sốc phản vệ), ngưng truyền SAPHNELO ngay lập tức và bắt đầu liệu pháp điều trị phù hợp.

Khối u ác tính

Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch có thể làm tăng nguy cơ của các khối u ác tính. Ảnh hưởng của việc điều trị SAPHNELO trên khả năng phát triển các khối u ác tính chưa được biết.

Cần nhắc lợi ích-nguy cơ của mỗi bệnh nhân với các yếu tố nguy cơ đã biết về sự phát triển hoặc tái phát khối u ác tính trước khi sử dụng SAPHNELO. Trên những bệnh nhân xuất hiện khối u ác tính, cần nhắc lợi ích-nguy cơ của việc tiếp tục điều trị với SAPHNELO.

Tiêm chủng

Cần cập nhật lại việc tiêm chủng theo các hướng dẫn tiêm chủng hiện hành trước khi khởi trị bằng SAPHNELO. Tránh dùng đồng thời với các vắc xin sống hoặc vắc xin sống giảm độc lực trên bệnh nhân đang sử dụng SAPHNELO.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tổng hợp nguy cơ

Dữ liệu trên người về việc sử dụng SAPHNELO ở phụ nữ có thai rất hạn chế, không đủ để thông tin về nguy cơ liên quan đến thuốc gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai, hoặc các kết cục bất lợi trên người mẹ hoặc thai nhi. Kháng thể đơn dòng IgG được biết đến là có thể vận chuyển tích cực qua nhau thai tăng lên theo thời gian diễn ra của thai kỳ; do đó, khả năng thai nhi bị phơi nhiễm với anifrolumab có thể cao hơn trong tam ca nguyệt thứ ba của thai kỳ.

Trong một nghiên cứu chuyên sâu về sự phát triển trước và sau khi sinh trên loài khỉ cynomolgus mang thai sử dụng anifrolumab đường tĩnh mạch, không có bằng chứng độc phôi thai hoặc dị tật thai với mức độ phơi nhiễm lên đến khoảng gấp 28 lần mức phơi nhiễm ở liều tối đa được khuyến cáo trên người (MRHD) tính theo diện tích dưới đường cong (AUC) [xem *Dữ liệu*].

Tất cả phụ nữ có thai đều có nguy cơ về dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết cục bất lợi khác. Nguy cơ ước tính của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với dân số được chỉ định là chưa biết.

Cần nhắc trên lâm sàng

Nguy cơ liên quan đến bệnh tật trên sản phụ và/hoặc phôi thai/thai nhi: Phụ nữ có thai bị SLE có nguy cơ cao hơn về các kết cục bất lợi trong thai kỳ, bao gồm tình trạng tiến triển nặng hơn của bệnh nền, sinh non, sảy thai hoặc thai chậm tăng trưởng trong tử cung. Viêm thận lupus thai kỳ làm tăng nguy cơ tăng huyết áp và tiền sản giật/sản giật. Sự di chuyển của tự kháng thể của mẹ qua nhau thai có thể gây ra các kết cục bất lợi cho trẻ sơ sinh, bao gồm lupus ở trẻ sơ sinh và tắc nghẽn tim bẩm sinh.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật: Trong một nghiên cứu chuyên sâu về sự phát triển trước và sau khi sinh, khi

cynomolgus mang thai được sử dụng anifrolumab đường tĩnh mạch với liều 30 hoặc 60 mg/kg một lần mỗi 2 tuần kể từ khi xác định có thai ở Ngày thứ 20 của thai kỳ, trong suốt quá trình mang thai, và tiếp tục cho đến 1 tháng sau khi sinh (khoảng Ngày thứ 28 của giai đoạn cho con bú). Không có bằng chứng về độc tính trên khi mẹ, độc tính trên phôi thai hoặc các ảnh hưởng đến sự phát triển sau khi sinh liên quan đến anifrolumab. Không có phản ứng liên quan đến anifrolumab trên đáp ứng kháng thể phụ thuộc tế bào T được ghi nhận trên khi mới sinh đến Ngày thứ 180 sau khi sinh. Mức liều không ghi nhận tác dụng có hại (NOAEL) về độc tính trên khi mẹ và trên sự phát triển được xác định là 60 mg/kg (khoảng gấp 28 lần MRHD tính theo AUC). Trên khi con, nồng độ huyết thanh trung bình của anifrolumab vào Ngày 30 sau khi sinh tăng theo liều và khoảng 4,2% đến 9,7% nồng độ của khi mẹ tương ứng. Nồng độ anifrolumab trong huyết thanh của khi con lên đến khoảng gấp 22 lần nồng độ trong sữa mẹ, điều này gợi ý rằng anifrolumab đã đi qua nhau thai.

Phụ nữ cho con bú

Tổng hợp nguy cơ

Không có dữ liệu về sự hiện diện của SAPHNELO trong sữa người mẹ, ảnh hưởng trên trẻ đang bú mẹ, hay ảnh hưởng đến sự sản xuất sữa. Anifrolumab được phát hiện trong sữa của khi cynomolgus mẹ sử dụng anifrolumab. Do sự khác biệt giữa các loài trong sinh lý tiết sữa, dữ liệu trên động vật có thể không đáng tin cậy trong việc dự đoán nồng độ thuốc trên người. IgG của mẹ được biết là có thể hiện diện trong sữa. Nếu anifrolumab có thể được vận chuyển qua sữa mẹ, ảnh hưởng của phơi nhiễm tại chỗ qua đường tiêu hóa và phơi nhiễm toàn thân hạn chế trên trẻ bú mẹ đối với anifrolumab vẫn chưa được biết đến.

Các lợi ích về sự phát triển và sức khỏe của việc cho con bú nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với anifrolumab và bất kỳ phản ứng có hại có khả năng xảy ra trên trẻ bú mẹ do anifrolumab hoặc do tình trạng bệnh nền của người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Saphnelo không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc đã được thực hiện.

Anifrolumab được cho là không chuyển hóa qua enzyme tại gan hoặc thải trừ qua thận.

Đáp ứng miễn dịch

Sử dụng đồng thời anifrolumab với vắc xin chưa được nghiên cứu [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Những phản ứng ngoại ý thường gặp được báo cáo nhiều nhất trong khi sử dụng anifrolumab là nhiễm trùng đường hô hấp trên (34%), viêm phế quản (11%), phản ứng liên quan đến tiêm truyền (9,4%) và herpes zoster (6,1%). Phản ứng ngoại ý nghiêm trọng thường gặp nhất là herpes zoster (0,4%).

Bảng liệt kê các phản ứng ngoại ý

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được sắp xếp theo phân loại hệ cơ quan MedDRA, xem Bảng 1. Trong mỗi phân loại hệ cơ quan, các thuật ngữ thường được dùng được sắp xếp giảm dần theo tần suất và sau đó giảm dần theo mức độ nghiêm trọng. Tần suất xảy ra phản ứng ngoại ý được định nghĩa như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1 Phản ứng ngoại ý

Phân loại hệ cơ quan MedDRA	Thuật ngữ thường được dùng theo MedDRA	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng đường hô hấp trên*	Rất thường gặp
	Viêm phế quản*	Rất thường gặp
	Herpes Zoster	Thường gặp
	Nhiễm trùng đường hô hấp*	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Thường gặp
	Phản ứng phản vệ	Ít gặp [§]
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng	Phản ứng liên quan đến tiêm truyền	Thường gặp

* Nhóm các thuật ngữ: Nhiễm trùng đường hô hấp trên (bao gồm Nhiễm trùng đường hô hấp trên, Viêm mũi họng, Viêm họng); Viêm phế quản (bao gồm Viêm phế quản, Viêm phế quản do virus, Viêm khí phế quản); Nhiễm trùng đường hô hấp (bao gồm Nhiễm trùng đường hô hấp, Nhiễm trùng đường hô hấp do virus, Nhiễm trùng đường hô hấp do vi khuẩn).

[§] Xem “Mô tả một số phản ứng ngoại ý” dưới đây và mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Mô tả một số phản ứng ngoại ý

Phản ứng quá mẫn và phản ứng liên quan đến tiêm truyền

Tỷ lệ xảy ra các phản ứng quá mẫn là 2,8% trong nhóm sử dụng anifrolumab và 0,6% trong nhóm sử dụng giả dược. Tất cả các phản ứng quá mẫn được báo cáo trong vòng 6 lần tiêm truyền đầu tiên. Phản ứng quá mẫn chủ yếu có mức độ từ nhẹ đến trung bình và không dẫn đến việc ngưng điều trị bằng anifrolumab. Một phản ứng ngoại ý nghiêm trọng của quá mẫn được báo cáo trong lần tiêm truyền đầu tiên của bệnh nhân; bệnh nhân được tiếp tục sử dụng anifrolumab kèm thuốc dự phòng trước khi truyền cho các lần sau đó.

Trong chương trình phát triển SLE, phản ứng phản vệ được báo cáo trên 0,1% (1/837) bệnh nhân; biến cố xảy ra sau khi truyền xong 150 mg anifrolumab, bệnh nhân đã được điều trị và hồi phục [xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].

Tỷ lệ xảy ra các phản ứng liên quan đến tiêm truyền là 9,4% trong nhóm sử dụng anifrolumab và 7,1% trong nhóm giả dược. Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền có mức độ nhẹ đến trung bình (triệu chứng thường gặp nhất là đau đầu, buồn nôn, nôn ói, mệt mỏi và chóng mặt); không có phản ứng nào nghiêm trọng, và không có phản ứng nào dẫn đến việc phải ngưng điều trị bằng anifrolumab. Các phản ứng liên quan đến tiêm truyền thường gặp nhất được báo cáo tại thời điểm bắt đầu điều trị, trong lần tiêm truyền đầu tiên và thứ hai, ít báo cáo hơn ở các lần tiêm truyền sau.

Nhiễm trùng hô hấp

Tỷ lệ báo cáo của anifrolumab so với giả dược lần lượt như sau; nhiễm trùng đường hô hấp trên (34,4% so với 23,2%), viêm phế quản (10,7% so với 5,2%) và nhiễm trùng đường hô hấp (3,3% so với 1,5%). Nhiễm trùng chủ yếu không nghiêm trọng, ở mức độ nhẹ đến trung bình và hồi phục mà không phải ngưng điều trị bằng anifrolumab [xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].

Herpes zoster

Tỷ lệ nhiễm herpes zoster là 6,1% trong nhóm sử dụng anifrolumab và 1,3% trong nhóm sử dụng giả dược [xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*]. Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài 52 tuần, thời gian khởi phát trung bình là 139 ngày (khoảng 2 – 351 ngày).

Nhiễm herpes zoster chủ yếu biểu hiện khu trú ở ngoài da, mức độ nhẹ hoặc trung bình và hồi phục mà không cần ngưng điều trị bằng anifrolumab. Các trường hợp liên quan đến nhiều vùng da và các trường hợp bệnh lan tỏa (bao gồm liên quan đến hệ thần kinh trung ương) đã được báo cáo [xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*].

Tính sinh miễn dịch

Trong các thử nghiệm lâm sàng Pha III, kháng thể kháng thuốc xuất hiện trong quá trình điều trị được phát hiện ở 6/352 (1,7%) bệnh nhân điều trị với anifrolumab ở liều khuyến cáo trong vòng 60 tuần của nghiên cứu. Do những hạn chế về phương pháp nghiên cứu, mức độ liên quan lâm sàng của kết quả

này là chưa biết.

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng ngoại ý nghi ngờ sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Các chuyên viên y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng ngoại ý nghi ngờ nào.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều lên đến 1000 mg đã được tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân SLE mà không có bằng chứng độc tính giới hạn bởi liều.

Không có điều trị đặc hiệu nào cho quá liều anifrolumab. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị hỗ trợ với sự theo dõi phù hợp khi cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế miễn dịch, Thuốc ức chế miễn dịch chọn lọc, mã ATC: L04AA51.

Cơ chế tác động

Anifrolumab là một kháng thể đơn dòng IgG1 κ của người gắn với tiểu đơn vị 1 của thụ thể interferon type I (IFNAR) với tính đặc hiệu và ái lực cao. Sự gắn kết này ức chế tín hiệu của IFN type I, từ đó ngăn chặn hoạt tính sinh học của các IFN type I. Anifrolumab cũng gây ra sự nội hóa IFNAR1, do đó làm giảm mức độ bề mặt tế bào IFNAR1 có khả năng gắn với thụ thể. Sự ngăn chặn dẫn truyền của IFN type I qua thụ thể làm ức chế biểu hiện gen đáp ứng IFN cũng như các quá trình viêm và miễn dịch xuôi dòng. Sự ức chế IFN type I ngăn chặn sự biệt hóa tế bào plasma và bình thường hóa các tế bào T dưới nhóm ngoại biên.

Các IFN type I đóng một vai trò trong sinh bệnh học của SLE. Khoảng 60 - 80% bệnh nhân trưởng thành bị SLE ở giai đoạn hoạt động biểu hiện mức độ tăng cao của gen cảm ứng IFN type I.

Dược lực học

Trên bệnh nhân SLE, sau khi sử dụng anifrolumab liều 300 mg qua đường tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần trong 52 tuần, sự trung hòa ($\geq 80\%$) của một dấu hiệu gen IFN type I đã được quan sát thấy từ Tuần 4 đến Tuần 52 trong mẫu máu của bệnh nhân với nồng độ tăng cao của gen cảm ứng IFN type I và trở lại giá trị ban đầu trong vòng 8 đến 12 tuần sau khi ngưng anifrolumab tại cuối thời gian điều trị 52 tuần. Tuy nhiên, mức độ liên quan lâm sàng của sự trung hòa dấu hiệu gen IFN type I là chưa rõ.

Trên bệnh nhân SLE với kháng thể kháng dsDNA dương tính tại thời điểm ban đầu (Thử nghiệm 2 và 3), điều trị với anifrolumab 300 mg dẫn đến giảm số lượng kháng thể kháng dsDNA theo thời gian cho đến Tuần 52.

Trên bệnh nhân có nồng độ bổ thể thấp (C3 và C4), sự tăng nồng độ bổ thể đã được quan sát thấy trên bệnh nhân sử dụng anifrolumab cho đến Tuần 52.

Nghiên cứu lâm sàng

Tính an toàn và hiệu quả của SAPHNELO được đánh giá trong 3 nghiên cứu lâm sàng kéo dài 52 tuần, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Thử nghiệm 1, Thử nghiệm 2 và Thử nghiệm 3). Bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn phân loại của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology) (sửa đổi năm 1982). Tất cả bệnh nhân ≥ 18 tuổi và có bệnh ở mức độ từ trung bình đến nặng, với điểm Chỉ số hoạt động bệnh SLE năm 2000 (SLE Disease Activity Index 2000) (SLEDAI-2K) ≥ 6 điểm, mức độ liên quan cơ quan dựa trên đánh giá BILAG, và điểm Đánh giá toàn cầu của bác sĩ (Physician's Global Assessment) [PGA] ≥ 1 , dù đang dùng liệu pháp điều trị SLE tiêu chuẩn gồm một thuốc hoặc bất cứ phối hợp nào của corticosteroid đường uống (OCS), thuốc chống sốt rét và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch tại thời điểm ban đầu. Bệnh nhân được tiếp tục sử dụng liệu pháp điều trị SLE hiện có với liều ổn định trong suốt các thử nghiệm lâm sàng, ngoại trừ OCS (prednisone hoặc tương đương) trong đó việc giảm liều là một phần của đề cương. Bệnh nhân có viêm thận lupus ở giai đoạn hoạt động mức độ nặng hoặc lupus

thần kinh trung ương ở giai đoạn hoạt động mức độ nặng bị loại khỏi nghiên cứu. Việc sử dụng các tác nhân sinh học khác và cyclophosphamide không được cho phép trong suốt các thử nghiệm; bệnh nhân đang sử dụng các liệu pháp sinh học khác được yêu cầu phải hoàn thành một giai đoạn thải sạch thuốc kéo dài ít nhất 5 lần thời gian bán thải trước khi tham gia thử nghiệm. Cả ba nghiên cứu đều được thực hiện tại Bắc Mỹ, Châu Âu, Nam Mỹ và Châu Á. Bệnh nhân sử dụng anifrolumab hoặc giả được, dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch, mỗi 4 tuần.

Hiệu quả của SAPHNELO được thiết lập dựa trên đánh giá đáp ứng lâm sàng sử dụng các tiêu chí tổ hợp, Đánh giá lupus tổng hợp dựa trên nhóm đánh giá lupus của Anh (British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment - BICLA) và Chỉ số đáp ứng SLE (SLE Responder Index - SRI-4).

Đáp ứng BICLA tại Tuần 52, được định nghĩa là sự cải thiện trên tất cả các vùng cơ quan mức độ hoạt động trung bình đến nặng tại thời điểm ban đầu:

- Giảm tất cả điểm BILAG mức A tại thời điểm ban đầu về mức B/C/D và BILAG mức B tại thời điểm ban đầu về mức C/D, và không có sự tiến triển nặng thêm BILAG tại các hệ thống cơ quan khác, được định nghĩa là có ≥ 1 BILAG mức A mới hoặc ≥ 2 BILAG mức B mới;
- Không có sự tiến triển nặng hơn điểm SLEDAI-2K so với thời điểm ban đầu, sự tiến triển nặng hơn được định nghĩa là sự tăng > 0 điểm SLEDAI-2K so với thời điểm ban đầu;
- Không có sự tiến triển nặng hơn về hoạt động bệnh lupus của bệnh nhân so với thời điểm ban đầu, sự tiến triển nặng hơn được định nghĩa là sự tăng $\geq 0,30$ điểm trên thang 3 điểm PGA VAS;
- Không ngưng điều trị;
- Không sử dụng các thuốc bị hạn chế bên ngoài giới hạn cho phép của đề cương.

Đáp ứng SRI-4, được định nghĩa là đạt từng tiêu chí sau đây tại Tuần 52 so với thời điểm ban đầu:

- Giảm ≥ 4 điểm SLEDAI-2K so với thời điểm ban đầu;
- Không có hệ cơ quan mới bị ảnh hưởng được định nghĩa là có 1 hoặc nhiều điểm BILAG mức A hoặc có 2 hoặc nhiều điểm BILAG mức B so với thời điểm ban đầu;
- Không có sự tiến triển nặng hơn về hoạt động bệnh lupus của bệnh nhân so với thời điểm ban đầu, được định nghĩa là sự tăng $\geq 0,30$ điểm trên thang 3 điểm PGA VAS;
- Không ngưng điều trị;
- Không sử dụng các thuốc bị hạn chế bên ngoài giới hạn cho phép của đề cương.

Thử nghiệm 1 chia ngẫu nhiên 305 bệnh nhân (1:1:1) sử dụng anifrolumab, 300 mg hoặc 1000 mg, hoặc giả được lên đến 52 tuần. Tiêu chí chính là đánh giá tổng hợp của SRI-4 và sự giảm liều OCS bền vững (< 10 mg/ngày và $\leq$ liều OCS tại tuần 1, duy trì trong vòng 12 tuần) được đánh giá ở Tuần 24.

Thử nghiệm 2 và 3 có thiết kế tương tự. Thử nghiệm 2 chia ngẫu nhiên 457 bệnh nhân sử dụng anifrolumab 150 mg, 300 mg hoặc giả được (1:2:2). Thử nghiệm 3 chia ngẫu nhiên 362 bệnh nhân (1:1) sử dụng anifrolumab 300 mg hoặc giả được. Tiêu chí chính là sự cải thiện về hoạt động bệnh được đánh giá ở tuần 52, đánh giá bằng SRI-4 ở Thử nghiệm 2 và BICLA ở Thử nghiệm 3 (định nghĩa như trên). Các tiêu chí hiệu quả phụ thường gặp có trong cả 2 nghiên cứu là duy trì giảm liều OCS, cải thiện hoạt động SLE trên da và tỷ lệ đợt bùng phát. Trong Tuần 8 – 40, bệnh nhân có liều OCS tại thời điểm ban đầu ≥ 10 mg/ngày được yêu cầu giảm liều OCS xuống $\leq 7,5$ mg/ngày, trừ khi có sự tiến triển nặng hơn về hoạt động bệnh. Cả hai nghiên cứu đều đánh giá hiệu quả của anifrolumab 300 mg so với giả được; liều 150 mg cũng đã được đánh giá về đáp ứng-liều trong Thử nghiệm 2.

Đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm bệnh nhìn chung tương tự nhau và cân bằng giữa các nhánh điều trị (Bảng 2).

Bảng 2 Đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm ban đầu

	Tổng dân số		
	Thử nghiệm 1 (N = 305)	Thử nghiệm 2 (N = 457)	Thử nghiệm 3 (N = 362)
Tuổi trung bình (năm)	40	41	42
Nữ (%)	93	92	93
Người da trắng (%)	42	71	60
Người da đen/Người Mỹ gốc Phi (%)	13	14	12
Người Châu Á (%)	7	5	17
Người gốc Tây Ban Nha hoặc Latin (%)	42	19	30
Điểm SLEDAI-2K ban đầu			
Trung bình (SD)	10,9 (4,1)	11,3 (3,72)	11,5 (3,76)
≥ 10 điểm, n (%)	182 (60)	328 (72)	260 (72)
Điểm hệ cơ quan BILAG (Tổng thể)			
Ít nhất một mức A, n (%)	152 (50)	217 (48)	176 (49)
Không có mức A, ít nhất 2 mức B, n (%)	134 (44)	211 (46)	169 (47)
Nồng độ Kháng dsDNA dương tính, n (%)	185 (77)	207 (45)	159 (44)
Bất thường ANA, n (%)	299 (98)	412 (90)	325 (90)
Bất thường nồng độ bổ thể C3, n (%)	119 (39)	157 (34)	144 (40)
Bất thường nồng độ bổ thể C4, n (%)	74 (24)	95 (21)	95 (26)
Điều trị SLE ban đầu			
OCS, n (%)	258 (85)	381 (83)	292 (81)
Thuốc chống sốt rét, n (%)	219 (72)	334 (73)	252 (70)
Thuốc ức chế miễn dịch, n (%)	150 (49)	214 (47)	174 (48)

Sự phân bổ ngẫu nhiên được phân tầng theo mức độ nặng của bệnh (điểm SLEDAI-2K tại thời điểm ban đầu, < 10 điểm so với ≥ 10 điểm), liều OCS tại Ngày 1 (< 10 mg/ngày so với ≥ 10 mg/ngày prednisone hoặc tương đương) và kết quả xét nghiệm dấu hiệu gen interferon (cao so với thấp).

Sự giảm hoạt động của bệnh quan sát được trong điểm BICLA và SRI-4 chủ yếu liên quan đến sự cải thiện trên hệ cơ quan da niêm mạc và cơ xương. Tỷ lệ bùng phát bệnh giảm trên bệnh nhân sử dụng SAPHNELO so với bệnh nhân sử dụng giả được mặc dù không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích đáp ứng BICLA: BICLA là tiêu chí chính của Thử nghiệm 3; anifrolumab 300 mg chứng minh hiệu quả có ý nghĩa thống kê và có ý nghĩa trên lâm sàng trên hoạt động bệnh nói chung so với giả được, với sự cải thiện tốt hơn trên tất cả các thành phần của tiêu chí tổ hợp. Trong Thử nghiệm 1 và 2 BICLA là một phân tích được định trước. Kết quả BICLA được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3 Tỷ lệ đáp ứng BICLA tại Tuần 52

	Thử nghiệm 1*†		Thử nghiệm 2*†		Thử nghiệm 3‡	
	Anifrolumab 300 mg (N=99)	Giả dược (N=102)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=184)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=182)
Tỷ lệ đáp ứng BICLA§						
Bệnh nhân đáp ứng, n (%)	54 (54,6)	27 (25,8)	85 (47,1)	55 (30,2)	86 (47,8)	57 (31,5)
Khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng (95% CI)	28,8 (15,7; 41,9)		17,0 (7,2; 26,8)		16,3 (6,3; 26,3) Giá trị p = 0,001	
Thành phần của đáp ứng BICLA§						
Cải thiện BILAG, n (%)	54 (54,5)	28 (27,5)	85 (47,2)	58 (31,5)	88 (48,9)	59 (32,4)
Không có sự tiến triển nặng hơn SLEDAI-2K, n (%)	73 (73,7)	61 (59,8)	121 (67,2)	104 (56,5)	122 (67,8)	94 (51,6)
Không có sự tiến triển nặng hơn PGA, n (%)	76 (76,8)	62 (60,8)	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)

Tỷ lệ đáp ứng và khác biệt liên quan và 95% CI được tính toán dựa trên cách tiếp cận Cochran-Mantel-Haenszel hiệu chỉnh cho các yếu tố phân tầng. Tỷ lệ phần trăm được báo cáo cho từng thành phần không được hiệu chỉnh.
* Không được xét nghiệm chính thức trong kế hoạch xét nghiệm định trước và kết quả nên được diễn giải một cách cẩn trọng.

† Dựa trên phân tích hậu kiểm.

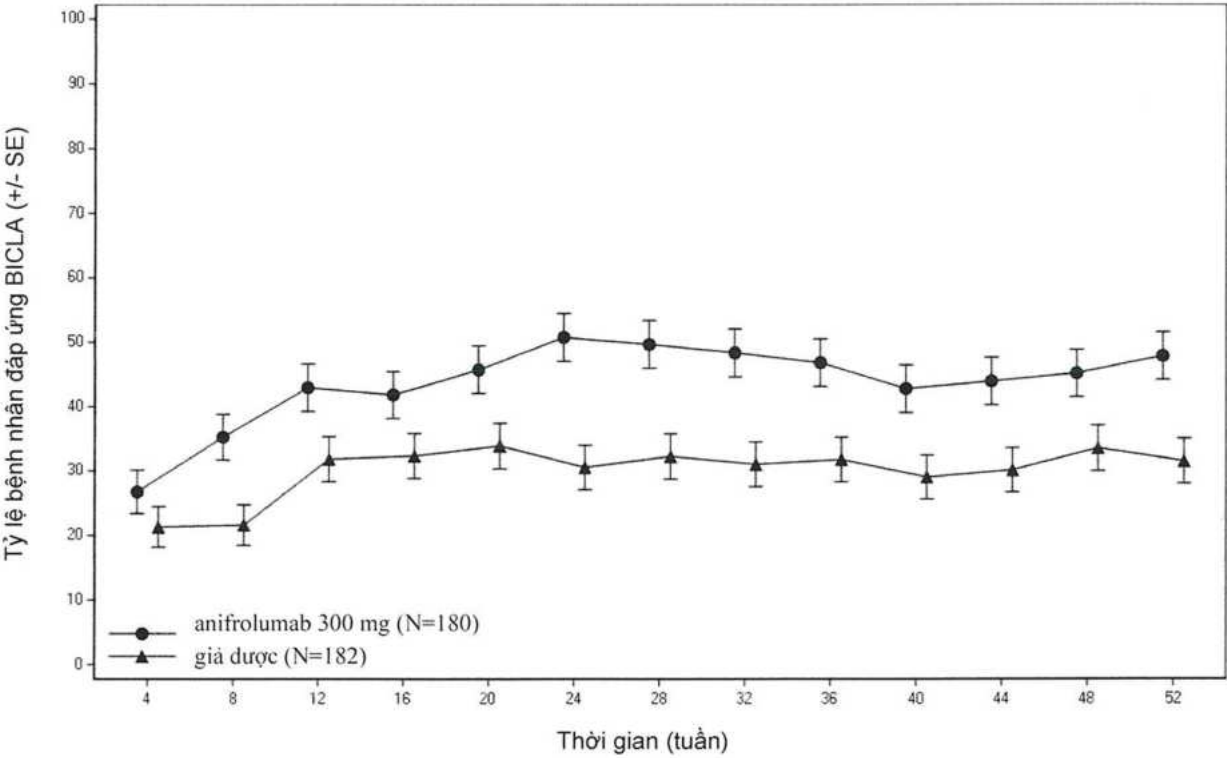
‡ Tiêu chí chính.

§ Trong cả 3 thử nghiệm, bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu hoặc bắt đầu các thuốc bị hạn chế nằm ngoài giới hạn định trước của đề cương được xem là bệnh nhân không đáp ứng. Để thống nhất, kết quả được trình bày cho Thử nghiệm 2 đại diện cho phân tích hậu kiểm sử dụng các giới hạn thuốc bị hạn chế được định nghĩa ở Thử nghiệm 3.

Trong thử nghiệm 3, kiểm tra các phân nhóm theo tuổi, chủng tộc, giới tính, dân tộc, mức độ nặng của bệnh [SLEDAI-2K tại thời điểm ban đầu], và OCS tại thời điểm ban đầu không xác định được sự khác biệt trong đáp ứng với anifrolumab.

Hình 1 mô tả tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng BICLA trong liệu trình điều trị 52 tuần trong Thử nghiệm 3.

Hình 1 Thử nghiệm 3: Tỷ lệ (%) bệnh nhân đáp ứng BICLA theo lần thăm khám*



* Cùng một bệnh nhân có thể không đáp ứng tại từng thời điểm.

Phân tích đáp ứng SRI-4: SRI-4 là tiêu chí chính trong Thử nghiệm 2; điều trị với anifrolumab không dẫn đến cải thiện có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Trong Thử nghiệm 1 và 3, SRI-4 là một phân tích được định trước. Kết quả SRI-4 được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4 Tỷ lệ đáp ứng SRI-4 tại Tuần 52

	Thử nghiệm 1*		Thử nghiệm 2†		Thử nghiệm 3*	
	Anifrolumab 300 mg (N=99)	Giả dược (N=102)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=184)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=182)
Tỷ lệ đáp ứng SRI-4‡						
Bệnh nhân đáp ứng, n (%)	62 (62,8)	41 (38,8)	88 (49,0)	79 (43,0)	100 (55,5)	68 (37,3)
Khác biệt trong tỷ lệ đáp ứng (95% CI)	24,0 (10,9; 37,2)		6,0 (-4,2; 16,2)		18,2 (8,1; 28,3)	

	Thử nghiệm 1*		Thử nghiệm 2†		Thử nghiệm 3*	
	Anifrolumab 300 mg (N=99)	Giả dược (N=102)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=184)	Anifrolumab 300 mg (N=180)	Giả dược (N=182)
Thành phần của đáp ứng SRI-4‡						
Cải thiện SLEDAI-2K, n (%)	62 (62,6)	41 (40,2)	89 (49,4)	80 (43,5)	101 (56,1)	71 (39,0)
Không có sự tiến triển nặng hơn BILAG, n (%)	75 (75,8)	61 (59,8)	119 (66,1)	105 (57,1)	125 (69,4)	94 (51,6)
Không có sự tiến triển nặng hơn PGA, n (%)	76 (76,8)	62 (60,8)	117 (65,0)	105 (57,1)	122 (67,8)	95 (52,2)

Tỷ lệ đáp ứng và khác biệt liên quan và 95% CI được tính toán dựa trên cách tiếp cận Cochran-Mantel-Haenszel hiệu chỉnh cho các yếu tố phân tầng. Tỷ lệ phần trăm được báo cáo cho từng thành phần không được hiệu chỉnh.

* Không được xét nghiệm chính thức trong kế hoạch xét nghiệm định trước và kết quả nên được diễn giải một cách cẩn trọng.

† Tiêu chí chính.

‡ Trong cả 3 thử nghiệm, bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc nghiên cứu hoặc bắt đầu các thuốc bị hạn chế nằm ngoài giới hạn định trước của đề cương được xem là bệnh nhân không đáp ứng. Để thống nhất, kết quả được trình bày cho Thử nghiệm 2 đại diện cho phân tích hậu kiểm sử dụng các giới hạn thuốc bị hạn chế được định nghĩa ở Thử nghiệm 3. Các hệ cơ quan liên quan đến SLEDAI-2K thường gặp nhất là niêm mạc, cơ xương và miễn dịch.

Ảnh hưởng trên điều trị steroid đồng thời: Trong Thử nghiệm 3, trong số 47% bệnh nhân có liều OCS ban đầu ≥ 10 mg/ngày, anifrolumab chứng minh khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ bệnh nhân có khả năng giảm liều OCS ít nhất 25% xuống còn $\leq 7,5$ mg/ngày tại Tuần 40 và duy trì sự giảm liều này cho đến Tuần 52 (giá trị $p = 0,004$); 52% (45/87) bệnh nhân trong nhóm anifrolumab so với 30% (25/83) trong nhóm giả dược đạt được mức độ giảm steroid này (khác biệt 21% [95% CI 6,8; 35,7]). Xu hướng nhất quán nghiêng về anifrolumab so với giả dược trên hiệu quả giảm liều OCS đã được quan sát trong Thử nghiệm 1 và 2, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của anifrolumab được nghiên cứu trên bệnh nhân trưởng thành có SLE sau khi sử dụng khoảng liều từ 100 đến 1000 mg đường tĩnh mạch một lần mỗi 4 tuần, và các tình nguyện viên khỏe mạnh sau một liều 300 mg duy nhất đường tĩnh mạch. Anifrolumab thể hiện dược động học không tuyến tính ở khoảng liều từ 100 mg đến 1000 mg với nhiều hơn mức tăng phơi nhiễm theo tỷ lệ liều được đo bằng AUC. Sau liều 300 mg anifrolumab mỗi 4 tuần dùng đường tĩnh mạch, trạng thái ổn định đạt được tại Ngày 85. Tỷ lệ tích lũy khoảng 1,36 đối với C_{max} và 2,49 đối với C_{trough} .

Phân bố

Từ những phân tích dược động học quần thể, thể tích phân bố ước tính khi đạt trạng thái ổn định trên một bệnh nhân SLE điển hình (69,1 kg) là 6,23 L.

Thải trừ

Từ những phân tích dược động học quần thể, anifrolumab thể hiện dược động học không tuyến tính do sự thanh thải của thuốc được điều hòa bởi IFNAR-1

Sau khi dùng anifrolumab liều 300 mg tiêm truyền tĩnh mạch mỗi 4 tuần, độ thanh thải hệ thống ước tính (CL) của anifrolumab là 0,193 L/ngày.

Đối tượng đặc biệt

Không có sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng trên độ thanh thải toàn thân dựa trên tuổi, chủng tộc, dân tộc, vùng miền, giới tính, tình trạng IFN hoặc cân nặng dẫn đến cần phải chỉnh liều.

Tuổi: Dựa trên những phân tích dược động học quần thể, tuổi (từ 18 đến 69 tuổi) không ảnh hưởng đến độ thanh thải của anifrolumab. Dữ liệu dược động học hiện có hạn chế trên bệnh nhân cao tuổi; 3% (n=20) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được đưa vào các phân tích dược động học.

Suy giảm chức năng thận: Không có những nghiên cứu lâm sàng cụ thể nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của suy giảm chức năng thận trên anifrolumab. Dựa trên những phân tích dược động học quần thể, độ thanh thải của anifrolumab là tương đương trên bệnh nhân SLE với mức giảm eGFR nhẹ ($60\text{--}89\text{ mL/phút/1,73 m}^2$) và trung bình ($30\text{--}59\text{ mL/phút/1,73 m}^2$) so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường ($\geq 90\text{ mL/phút/1,73 m}^2$). Không có bệnh nhân SLE nào với mức giảm eGFR nghiêm trọng hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối ($<30\text{ mL/phút/1,73 m}^2$); anifrolumab không thải trừ qua thận.

Bệnh nhân với protein niệu/creatinin niệu (UPCR) $>2\text{ mg/mg}$ đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Dựa trên những phân tích dược động học quần thể, sự tăng tỷ lệ UPCR không ảnh hưởng có ý nghĩa đến độ thanh thải của anifrolumab.

Suy giảm chức năng gan: Không có những nghiên cứu lâm sàng cụ thể nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan trên anifrolumab. Kháng thể đơn dòng IgG1 được thải trừ chủ yếu bằng quá trình dị hóa và được cho là không trải qua quá trình chuyển hóa tại gan; những thay đổi về chức năng gan được cho là không ảnh hưởng đến thải trừ anifrolumab. Dựa trên những phân tích dược động học quần thể, các chỉ dấu sinh học chức năng gan nền (ALT và AST $\leq 2,0 \times \text{ULN}$, và bilirubin toàn phần) không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng đến thải trừ của anifrolumab.

Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc-thuốc được thực hiện.

Dựa trên những phân tích dược động học quần thể, sử dụng đồng thời corticosteroid đường uống, thuốc chống sốt rét, thuốc ức chế miễn dịch (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, mycophenolic acid và mizoribine), NSAIDs, thuốc ức chế men chuyển, và thuốc ức chế HMG-CoA reductase không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên dược động học của anifrolumab.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ x 2 mL.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Lọ chưa mở

Bảo quản trong tủ lạnh ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Bảo quản lọ trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

Không đông lạnh. Không được lắc.

Dung dịch đã pha loãng để tiêm truyền

Điều kiện bảo quản sau khi pha loãng thuốc, xem *Hạn dùng*.

HẠN DÙNG

Lọ chưa mở

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch đã pha loãng để tiêm truyền

Tính ổn định hóa học và vật lý của dung dịch sau khi pha đã được chứng minh trong 24 giờ ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ và trong 4 giờ ở 25°C .

Trên phương diện vi sinh học, sản phẩm nên được dùng ngay sau khi pha loãng. Nếu không được dùng ngay, người sử dụng phải đảm bảo thời gian và điều kiện bảo quản dung dịch thuốc trước khi dùng và thường không kéo dài quá 24 giờ ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT BÁN THÀNH PHẨM VÀ ĐÓNG GÓI SƠ CẤP
AstraZeneca Nijmegen B.V., Lagelandseweg 78, 6545 CG Nijmegen, Hà Lan.

AstraZeneca AB, Forskargatan 18, 151 36 Sodertalje, Thụy Điển.

AstraZeneca AB, Gartunavagen, 152 57 Sodertalje, Thụy Điển.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
DD MM YYYY

VV-RIM-04945053 version 2.0

© AstraZeneca 2025

Saphnelo is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca 