

RxLUCENTIS®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Một ml chứa 10 mg ranibizumab*.

Một bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 0,165 ml, tương đương với 1,65 mg ranibizumab. Một bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể rút được thể tích 0,1 ml. Dạng đóng gói này nhằm cung cấp lượng thuốc được dùng để phân phối một liều là 0,05 ml chứa 0,5 mg ranibizumab

*Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng giống như ở người được sản xuất từ tế bào của *Escherichia coli* bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp.

Thành phần tá dược

Trehalose dihydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, nước để tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm.

Dung dịch nước, trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Lucentis được chỉ định ở người lớn để:

- Điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch (thể ướt)
- Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME)
- Điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR)
- Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh hoặc tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm)
- Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV)

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Lucentis phải được sử dụng bởi bác sĩ chuyên khoa mắt có đủ kinh nghiệm tiêm trong dịch kính.

Liều dùng

Liều Lucentis được khuyến cáo là 0,5 mg tiêm một lần trong dịch kính. Liều này tương đương cho một thể tích tiêm 0,05 ml. Khoảng cách giữa hai liều tiêm trong cùng một mắt nên tối thiểu 4 tuần.

Việc điều trị được bắt đầu với một mũi tiêm mỗi tháng cho đến khi đạt được thị lực tối đa và/hoặc không có dấu hiệu hoạt động của bệnh, ví dụ không có sự thay đổi về thị lực và các dấu hiệu và các triệu chứng khác khi đang điều trị. Ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt, suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra bởi bệnh đái tháo đường (DME), bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) và phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), có thể cần dùng ba hoặc liên tục nhiều mũi tiêm hơn mỗi tháng khi bắt đầu điều trị.

Sau đó, khoảng cách theo dõi và điều trị nên được bác sĩ xác định và căn dựa trên hoạt động của bệnh thông qua việc đánh giá thị lực và/hoặc các thông số giải phẫu.

Nếu theo đánh giá của bác sĩ, các thông số về thị lực và giải phẫu cho thấy việc tiếp tục điều trị không đem lại lợi ích cho bệnh nhân, nên ngừng điều trị bằng Lucentis.

Theo dõi hoạt động bệnh có thể bao gồm thăm khám lâm sàng, kiểm tra chức năng hoặc các kỹ thuật hình ảnh (ví dụ chụp cắt lớp liên kết quang học hoặc chụp mạch máu huỳnh quang).

Nếu bệnh nhân đang được điều trị theo phác đồ điều trị và mở rộng (treat-and-extend), một khi đạt được thị lực tối ưu và/hoặc không có các dấu hiệu hoạt động của bệnh, khoảng cách điều trị có thể được mở rộng từng bước cho đến khi có các dấu hiệu hoạt động của bệnh hoặc suy giảm thị lực tái phát. Khoảng cách điều trị nên được mở rộng thêm không vượt quá hai tuần một lần đối với thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và có thể mở rộng thêm lên đến một tháng một lần đối với phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME). Đối với bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) và tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), khoảng cách điều trị cũng có thể được mở rộng dần, tuy nhiên chưa có đầy đủ dữ liệu để kết luận về độ dài của các khoảng cách điều trị. Nếu hoạt động của bệnh tái phát, nên rút ngắn khoảng cách điều trị cho phù hợp.

Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) nên được xác định trên từng bệnh nhân dựa trên hoạt động của bệnh. Một vài bệnh nhân có thể chỉ cần tiêm một lần trong 12 tháng đầu tiên; một số khác cần điều trị thường xuyên hơn, bao gồm tiêm mỗi tháng một lần. Trong điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM), nhiều bệnh nhân chỉ cần 1 đến 2 mũi tiêm trong năm đầu tiên (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Lucentis và phương pháp laser quang đông ở bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO)

Có một số kinh nghiệm trong việc sử dụng Lucentis đồng thời với phương pháp laser quang đông (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Khi dùng trong cùng ngày, Lucentis nên được dùng ít nhất 30 phút sau khi laser quang đông. Lucentis có thể được dùng cho bệnh nhân đã dùng phương pháp quang đông bằng laser trước đó.

Lucentis và trị liệu quang động học với verteporfin ở bệnh nhân tân mạch hắc mạc thứ phát do cận thị bệnh lý

Không có kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời Lucentis và verteporfin.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Lucentis chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, không cần cân nhắc đặc biệt với nhóm bệnh nhân này.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (Xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra do đái tháo đường (DME) trên 75 tuổi.

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Có dữ liệu trên bệnh nhân thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi bị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc được mô tả ở mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Cách dùng

Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần để tiêm dịch kính. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa lượng thuốc nhiều hơn liều khuyến cáo là 0,5 mg. Không sử dụng toàn bộ thể tích có thể rút ra từ bơm tiêm đóng sẵn thuốc (0,1 ml). Bỏ phần thể tích thừa trước khi tiêm. Tiêm toàn bộ thể tích trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể dẫn đến quá liều. Để loại bỏ bọt khí cùng lượng thuốc thừa, đẩy piston từ từ cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều màu đen trên bơm tiêm (tương đương với 0,05 ml, tức là 0,5 mg ranibizumab). Phải kiểm tra kỹ Lucentis bằng mắt về tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng.

Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn, bao gồm việc sử dụng chất khử khuẩn bàn tay phẫu thuật, găng vô khuẩn, vải phủ vô khuẩn và băng mí mắt vô khuẩn (hoặc dụng cụ tương đương) và có sẵn dụng cụ chọc hút vô khuẩn (nếu cần). Cần đánh giá cẩn thận tiền sử phản ứng quá mẫn cảm của bệnh nhân trước khi thực hiện thủ thuật tiêm trong dịch kính (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Cần gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn dùng tại chỗ phổ rộng để khử khuẩn da quanh mắt, mí mắt và bề mặt của mắt trước khi tiêm phù hợp với hướng dẫn tại địa phương.

Về cách chuẩn bị thuốc Lucentis, xem phần HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ.

Kim tiêm nên được tiêm cắm sâu 3,5 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kinh tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Sau đó tiêm vào 0,05 ml, nên đổi vị trí tiêm khác trên củng mạc mắt cho những mũi tiêm tiếp theo. Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ nên sử dụng cho một mắt.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

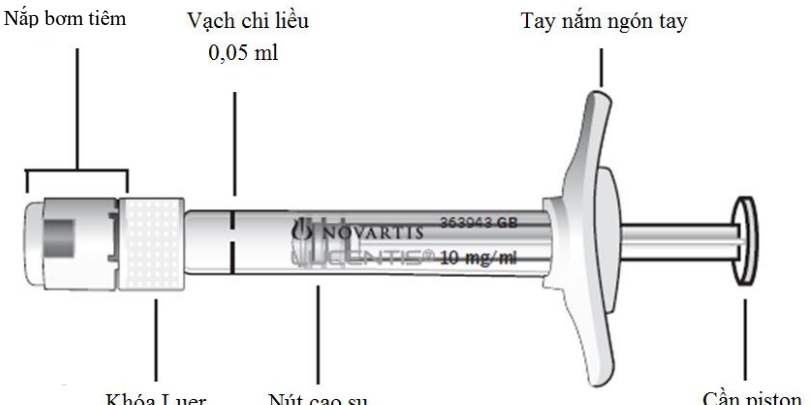
Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần.

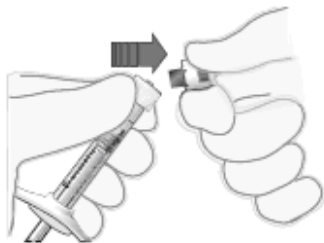
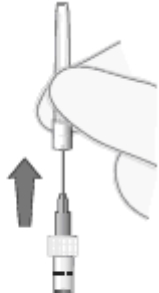
Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn. Không sử dụng sản phẩm nếu bao bì bị hư hỏng. Sự vô khuẩn của bơm tiêm đóng sẵn thuốc không được đảm bảo trừ khi khay vẫn còn được niêm kín. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu dung dịch bị đổi màu, vẩn đục hoặc có chứa các hạt nhỏ.

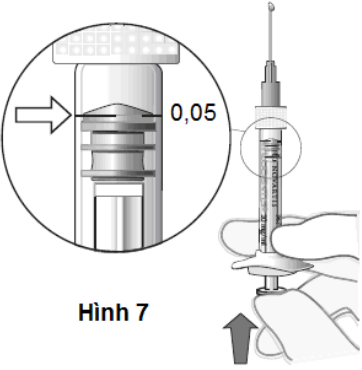
Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa lượng thuốc nhiều hơn liều khuyến cáo là 0,5 mg. Không sử dụng toàn bộ thể tích có thể rút ra từ bơm tiêm đóng sẵn thuốc (0,1 ml). Bỏ phần thể tích thừa trước khi tiêm. Tiêm toàn bộ thể tích trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể dẫn đến quá liều. Để loại bỏ bọt khí cùng lượng thuốc thừa, đẩy piston từ từ cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều màu đen trên bơm tiêm (tương đương với 0,05 ml, tức là 0,5 mg ranibizumab).

Để tiêm trong dịch kính, nên dùng một kim tiêm 30G x ½ inch.

Để chuẩn bị thuốc Lucentis cho tiêm trong dịch kính, xin tuân thủ các hướng dẫn sử dụng sau đây:

Hướng dẫn	Đọc kỹ tất cả các hướng dẫn trước khi sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ sử dụng một lần. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn. Không sử dụng sản phẩm nếu bao bì bị hư hỏng. Việc mở khay được niêm kín và tất cả các bước tiếp theo phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Lưu ý: Phải định liều đến 0,05 ml
Mô tả bơm tiêm đóng sẵn thuốc	 Hình 1
Chuẩn bị	1. Phải chắc chắn là hộp thuốc của bạn có chứa: • 1 bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn trong một khay được niêm kín. 2. Gỡ nắp khỏi khay chứa bơm tiêm và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, lấy bơm tiêm ra một cách cẩn thận.

Kiểm tra bơm tiêm	3. Kiểm tra để chắc chắn: • nắp bơm tiêm không bị tách ra khỏi khóa Luer. • bơm tiêm không bị hư hỏng. • dung dịch trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không chứa bất kỳ tiểu phân nào. 4. Nếu bất kỳ điều nào nói trên không đúng thì loại bỏ bơm tiêm đóng sẵn thuốc và sử dụng một cái mới.	
Tháo nắp bơm tiêm	5. Bật nắp bơm tiêm đánh tách (không xoay hoặc vặn) (xem Hình 2). 6. Loại bỏ nắp bơm tiêm (xem Hình 3).	 Hình 2  Hình 3
Gắn kim	7. Gắn chặt một kim tiêm vô khuẩn 30G x ½” vào bơm tiêm vô khuẩn bằng cách vặn chặt vào khóa Luer (xem Hình 4). 8. Cần thận tháo nắp kim bằng cách kéo nó thẳng ra (xem Hình 5). Lưu ý: Không lau kim bất cứ lúc nào.	 Hình 4  Hình 5

Đẩy bọt khí ra	9. Cầm bơm tiêm thẳng đứng. 10. Nếu có bất kỳ bọt khí nào, dùng ngón tay gõ nhẹ vào bơm tiêm cho đến khi các bọt khí di chuyển lên trên đỉnh (xem Hình 6).	 Hình 6
Định liều	11. Cầm bơm tiêm ngang tầm mắt và cẩn thận đẩy piston cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều (xem Hình 7). Điều này sẽ đẩy không khí và dung dịch thừa ra và định liều đến 0,05 ml. Lưu ý: cần piston không gắn với nút cao su – điều này là để ngăn chặn không khí bị hút vào bơm tiêm.	 Hình 7
Tiêm	Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn 12. Kim tiêm nên được đưa 3,5 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kinh tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. 13. Tiêm từ từ cho đến khi nút cao su đến được đáy của bơm tiêm để phân phối một thể tích 0,05 ml. 14. Nên sử dụng các vị trí củng mạc khác đối với các mũi tiêm tiếp theo. 15. Sau khi tiêm, không đậy nắp kim lại hoặc tách kim ra khỏi bơm tiêm. Loại bỏ bơm tiêm đã sử dụng cùng với kim trong thùng chứa chất thải sắc nhọn hoặc theo quy định của địa phương.	

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của tá dược liệt kê ở mục Thành phần tá dược.

Bệnh nhân đang có hoặc nghi ngờ bị nhiễm trùng mắt hoặc quanh mắt.

Bệnh nhân đang có viêm nội nhãn nặng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Các phản ứng liên quan tiêm trong dịch kính

Tiêm trong dịch kính, kể cả tiêm Lucentis, có liên quan đến viêm nội nhãn có mủ, viêm nội nhãn, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc, đục thủy tinh thể do chấn thương trong điều trị (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Phải luôn luôn áp dụng kỹ thuật tiêm vô khuẩn đúng khi sử dụng Lucentis. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi suốt tuần lễ sau khi tiêm để điều trị sớm nếu xảy ra nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất cứ triệu chứng nào nghi ngờ viêm nội nhãn có mủ hoặc bất cứ tình trạng nào được đề cập ở trên.

Tăng áp lực nội nhãn

Đã ghi nhận tăng áp lực nội nhãn thoáng qua (IOP) trong vòng 60 phút sau khi tiêm Lucentis. Tăng áp lực nội nhãn kéo dài cũng được ghi nhận (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Cả áp lực nội nhãn và tình trạng tưới máu đầu thần kinh thị đều phải được theo dõi và xử trí thích hợp.

Bệnh nhân phải được thông báo về các triệu chứng của các phản ứng bất lợi tiềm tàng và được hướng dẫn để thông báo cho bác sỹ nếu họ có các dấu hiệu như đau mắt hoặc tăng sự khó chịu, tình trạng đỏ mắt nặng hơn, mờ hoặc giảm thị lực, tăng số lượng của các hạt tiểu phân nhỏ trong tầm nhìn của họ, hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

Điều trị đồng thời cả hai mắt

Các dữ liệu còn hạn chế trong việc sử dụng Lucentis đồng thời trên cả 2 mắt (bao gồm việc dùng trong cùng 1 ngày) không cho thấy nguy cơ tăng các biến cố bất lợi toàn thân so với khi điều trị trên một mắt.

Miễn dịch

Lucentis có khả năng sinh miễn dịch. Do có tiềm năng về tăng phơi nhiễm toàn thân ở những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường, không thể loại trừ nguy cơ phát triển quá mẫn ở những bệnh nhân này. Cũng cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo nếu có tăng độ nặng của viêm nội nhãn, có thể là một dấu hiệu lâm sàng do sự hình thành kháng thể trong nội nhãn.

Dùng phối hợp với các thuốc ức chế VEGF (yếu tố kích thích phát triển nội mô mạch máu)

Không nên dùng đồng thời Lucentis với các thuốc kháng VEGF khác (toàn thân hay tại mắt).

Ngưng dùng Lucentis

Ngưng liều Lucentis và không nên điều trị trở lại sớm hơn lịch trình điều trị tiếp theo trong các trường hợp:

- Thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) giảm ≥ 30 chữ so với lần đánh giá thị lực gần nhất;
- Áp lực nội nhãn tăng ≥ 30 mmHg;
- Rách võng mạc;

- Xuất huyết dưới võng mạc ảnh hưởng hồ trung tâm hoặc kích thước của vùng xuất huyết $\geq 50\%$ của toàn bộ sang thương;
- Phẫu thuật nội nhãn được thực hiện 28 ngày trước hoặc được lên kế hoạch thực hiện 28 ngày sau.

Rách biểu mô sắc tố võng mạc

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phát sinh rách biểu mô sắc tố võng mạc sau khi trị liệu bằng kháng VEGF trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt và có khả năng cả các dạng khác của tân mạch hắc mạc, bao gồm bong biểu mô sắc tố võng mạc diện rộng và/hoặc mức độ cao. Khi bắt đầu điều trị bằng ranibizumab, cần thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có các nguy cơ về rách biểu mô sắc tố võng mạc này.

Bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm

Nên ngưng điều trị ở những bệnh nhân bị bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm giai đoạn 3 hoặc 4.

Bệnh nhân còn giới hạn thông tin

Có ít kinh nghiệm trong việc điều trị những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường type I. Lucentis chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước đây đã được tiêm trong dịch kính, ở những bệnh nhân đang bị nhiễm khuẩn toàn thân, hoặc ở các bệnh nhân có bệnh mắt kèm theo như bong võng mạc hoặc lỗ hoàng điểm. Kinh nghiệm còn hạn chế về việc điều trị Lucentis ở bệnh nhân đái tháo đường có HbA1c trên 108 mmol/mol (12%) và không có kinh nghiệm trên bệnh nhân tăng huyết áp chưa được kiểm soát. Do thiếu thông tin, khuyến cáo các bác sỹ nên cân nhắc khi điều trị những bệnh nhân này.

Không có đủ dữ liệu để kết luận ảnh hưởng của Lucentis trên bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch võng mạc có dấu hiệu mất chức năng thị giác không hồi phục do thiếu máu cục bộ.

Có sự hạn chế về dữ liệu hiệu lực của Lucentis trên đối tượng bệnh nhân cận thị bệnh lý đã điều trị không thành công trước đó với trị liệu quang động học với verteporfin (vPDT). Ngoài ra, trong khi hiệu lực của Lucentis đã được xác định trên đối tượng bệnh nhân với sang thương ngay dưới hoặc bên cạnh lõm trung tâm thì ở bệnh nhân mắc cận thị bệnh lý với sang thương ngoài lõm trung tâm dữ liệu về hiệu lực chưa đầy đủ.

Các tác dụng toàn thân sau khi tiêm trong dịch kính

Tác dụng phụ toàn thân bao gồm cả xuất huyết ngoài mắt và huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm trong dịch kính các chất ức chế VEGF.

Có ít dữ liệu về an toàn trong điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), phù hoàng điểm do RVO và tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

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

Đối với việc sử dụng bổ trợ phương pháp trị liệu quang động học với verteporfin và Lucentis ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch (thể ướt) và cận thị bệnh lý, xem mục **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**.

Đối với việc sử dụng bổ trợ phương pháp quang đông bằng laser và Lucentis ở bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**.

Trong các nghiên cứu lâm sàng để điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), kết quả liên quan đến thị lực hoặc độ dày võng mạc trung tâm (CSFT) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị đồng thời với các thiazolidinedion.

Tính tương kỵ

Trong khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai/tránh thai

Những phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng phương pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị.

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ranibizumab ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên khỉ cynomolgus không cho thấy các tác động có hại gián tiếp hoặc trực tiếp đối với khả năng mang thai hoặc sự phát triển của phôi thai/thai (xem phần **DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG**). Sự phơi nhiễm toàn thân với ranibizumab là thấp sau khi sử dụng tại mắt, nhưng do cơ chế hoạt động của thuốc, ranibizumab phải được xem là có khả năng gây quái thai và có độc tính trên phôi thai/thai. Vì vậy, ranibizumab không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích đem lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Đối với những phụ nữ muốn mang thai và đã được điều trị với ranibizumab, cần khuyến cáo chờ ít nhất 3 tháng sau liều ranibizumab cuối trước khi thụ thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ Lucentis có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Khuyến cáo không cho con bú mẹ trong thời gian sử dụng Lucentis.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thủ thuật điều trị có thể gây rối loạn thị lực tạm thời, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc (xem mục **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Bệnh nhân có những dấu hiệu này không được lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi các rối loạn thị lực tạm thời này giảm đi.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Phần lớn các phản ứng bất lợi được ghi nhận sau khi sử dụng Lucentis liên quan đến thủ thuật tiêm trong dịch kính.

Các phản ứng bất lợi ở mắt thường gặp nhất sau khi tiêm Lucentis là: đau mắt, xung huyết mắt, tăng áp lực nội nhãn, viêm dịch kính, bong dịch kính, xuất huyết võng mạc, rối loạn thị lực, hiện tượng ruồi bay, xuất huyết kết mạc, kích ứng mắt, cảm giác có dị vật trong mắt, tăng tiết nước mắt, viêm mí mắt, khô mắt và ngứa mắt.

Các phản ứng bất lợi không phải ở mắt thường gặp nhất là đau đầu, viêm mũi họng và viêm khớp.

Các phản ứng bất lợi ít gặp nhất nhưng nặng hơn bao gồm viêm nội nhãn, mù, bong võng mạc, rách võng mạc và đục thủy tinh thể do sang chấn (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các phản ứng bất lợi gặp phải sau khi dùng Lucentis trong các thử nghiệm lâm sàng được tóm tắt trong bảng dưới.

Bảng tổng kết phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng[#]

Các phản ứng bất lợi được phân loại theo hệ thống cơ quan và tần suất gặp theo quy ước sau đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Viêm mũi họng
Thường gặp	Nhiễm trùng đường tiết niệu*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	Thiếu máu
Các rối loạn về hệ miễn dịch	
Thường gặp	Quá mẫn
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Lo âu
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Nhức đầu
Rối loạn mắt	

Rất thường gặp	Viêm dịch kính, bong dịch kính, xuất huyết võng mạc, rối loạn thị lực, đau mắt, hiện tượng ruồi bay, xuất huyết kết mạc, kích ứng mắt, cảm giác có dị vật trong mắt, tăng tiết nước mắt, viêm mí mắt, khô mắt, xung huyết mắt, ngứa mắt.
Thường gặp	Thoái hóa võng mạc, rối loạn võng mạc, bong võng mạc, rách võng mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, rách biểu mô sắc tố võng mạc, giảm thị lực, xuất huyết dịch kính, rối loạn dịch kính, viêm màng bồ đào, viêm mống mắt, viêm mống mắt-thể mi, đục thủy tinh thể, đục thủy tinh thể dưới bao, đục bao sau, viêm giác mạc đốm, mòn giác mạc, đỏ tiền phòng, nhìn mờ, xuất huyết tại chỗ tiêm, xuất huyết mắt, viêm kết mạc, viêm kết mạc dị ứng, chảy nước mắt, lóa mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, xung huyết kết mạc.
Ít gặp	Mù, viêm nội nhãn có mủ, mủ tiền phòng, xuất huyết tiền phòng, bệnh giác mạc, dính mống mắt, lắng đọng ở giác mạc, phù giác mạc, khứa giác mạc, đau tại chỗ tiêm, kích ứng tại chỗ tiêm, cảm giác bất thường trong mắt, kích ứng mí mắt.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phản ứng dị ứng (phát ban, mề đay, ngứa, ban đỏ)
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương	
Rất thường gặp	Đau khớp
Xét nghiệm	
Rất thường gặp	Tăng áp lực nội nhãn

Những phản ứng bất lợi được xác định là những biến cố bất lợi (ở ít nhất 0,5 điểm số phần trăm bệnh nhân) xảy ra với một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm hoặc liệu pháp quang động học (PDT) với verteporfin)

* chỉ quan sát thấy trong nhóm bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME)

Phản ứng bất lợi liên quan đến nhóm sản phẩm

Trong các nghiên cứu pha III về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch thể ướt, tần suất nói chung của xuất huyết ngoài mắt, một biến cố bất lợi liên quan đến ức chế VEGF toàn thân (yếu tố phát triển nội mô mạch máu), tăng nhẹ ở những bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab. Tuy nhiên, không có một mô hình nhất quán giữa các kiểu xuất huyết khác nhau. Có một nguy cơ lý thuyết về các biến cố tắc mạch huyết khối, bao gồm đột quy và nhồi máu cơ tim sau khi tiêm dịch kính các chất ức chế VEGF. Đã quan sát thấy một tỉ lệ mới mắc thấp của các biến cố tắc mạch huyết khối trong các thử nghiệm lâm sàng của Lucentis trên bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch, phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR), phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) và tân mạch hắc mạc (CNV) và không có sự khác biệt lớn giữa nhóm điều trị bằng ranibizumab và nhóm chứng.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Các trường hợp quá liều do vô ý được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng về AMD thể ướt và các dữ liệu hậu mãi. Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo này là tăng áp lực nội nhãn, mù thoáng qua, giảm thị lực, phù giác mạc, đau giác mạc và đau mắt. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi áp lực nội nhãn và được điều trị bởi bác sỹ nếu thấy cần thiết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc nhãn khoa, ức chế sự hình thành mạch

Mã ATC: S01LA04

Cơ chế tác động

Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng tái tổ hợp giống như ở người nhằm chống lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu A ở người (VEGF-A). Ranibizumab gắn kết với ái lực cao vào các dạng đồng đẳng VEGF-A (ví dụ VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ và VEGF₁₆₅), do đó ngăn ngừa sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó là VEGFR-1 và VEGFR-2. Sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó dẫn đến tăng sinh tế bào nội mô và hình thành tân mạch, cũng như thoát mạch, tất cả những biến đổi này được cho là góp phần vào sự tiến triển của sự hình thành tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già, cận thị bệnh lý và tân mạch hắc mạc hoặc suy giảm thị lực gây ra bởi phù hoàng điểm do đái tháo đường hoặc phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi tiêm Lucentis trong dịch kính hàng tháng cho bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch, nồng độ ranibizumab trong huyết thanh thường thấp, với nồng độ cao nhất trong huyết thanh ($C_{\max}$) thường thấp hơn nồng độ ranibizumab cần thiết để ức chế hoạt động sinh học của VEGF khoảng 50% (11 -27 ng/ml, được đánh giá trong một thử nghiệm tăng sinh tế bào *in vitro*). Nồng độ cao nhất trong huyết thanh ($C_{\max}$) tỉ lệ thuận với liều từ 0,05 đến 1,0 mg/1 mắt. Nồng độ huyết thanh của một số bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) cho thấy không thể loại trừ mức độ phơi nhiễm toàn thân cao hơn một chút so với mức quan sát được ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch. Nồng độ ranibizumab trong huyết thanh của bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc tương đương hoặc cao hơn một chút so với bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch.

Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu và sự biến mất của ranibizumab khỏi huyết thanh ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch điều trị với liều 0,5 mg, thời gian bán thải trung bình của ranibizumab trong dịch kính khoảng 9 ngày. Khi tiêm Lucentis 0,5 mg/1 mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh ($C_{\max}$) đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ($C_{\min}$) được dự đoán thường ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ của Ranibizumab trong huyết thanh được dự đoán thấp hơn khoảng 90.000 lần so với nồng độ của ranibizumab trong dịch kính.

Bệnh nhân suy thận: Chưa có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy thận. Trong một phân tích dược động học ở bệnh nhân AMD có tân mạch, 68% bệnh nhân (136 trong số 200) bị suy thận (46,5% nhẹ [50-80 ml/phút], 20% trung bình [30-50 ml/phút] và 1,5% nặng [< 30 ml/phút]). Ở bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc, có 48,2% bệnh nhân (253 trong 525 bệnh nhân) có suy thận (36,4% nhẹ, 9,5% trung bình và 2,3% nặng). Độ thanh thải toàn thân hơi thấp hơn, nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng.

Suy gan: Chưa có nghiên cứu chính thức nào thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy gan.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Điều trị AMD thể ướt

Đối với AMD thể ướt, tính an toàn và hiệu quả của Lucentis đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả tiêm hoặc với thuốc điều trị trong vòng 24 tháng ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch. Tổng số 1.323 bệnh nhân (879 ở nhóm dùng thuốc và 444 ở nhóm chứng) được tham gia vào những nghiên cứu này.

Trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA), 716 bệnh nhân có tổn thương dạng kính điển tối thiểu hoặc dạng ẩn không kính điển được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để tiêm hàng tháng bằng Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg hoặc giả tiêm.

Trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR), 423 bệnh nhân phần lớn có tổn thương tân mạch hắc mạc (CNV) dạng kính điển được điều trị được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để tiêm Lucentis 0,3 mg hàng tháng, Lucentis 0,5 mg hàng tháng hoặc liệu pháp quang động (PDT) với verteporfin (ở thời điểm ban đầu và mỗi 3 tháng sau đó nếu chụp mạch máu huỳnh quang cho thấy vẫn còn hoặc tái phát rò rỉ mạch).

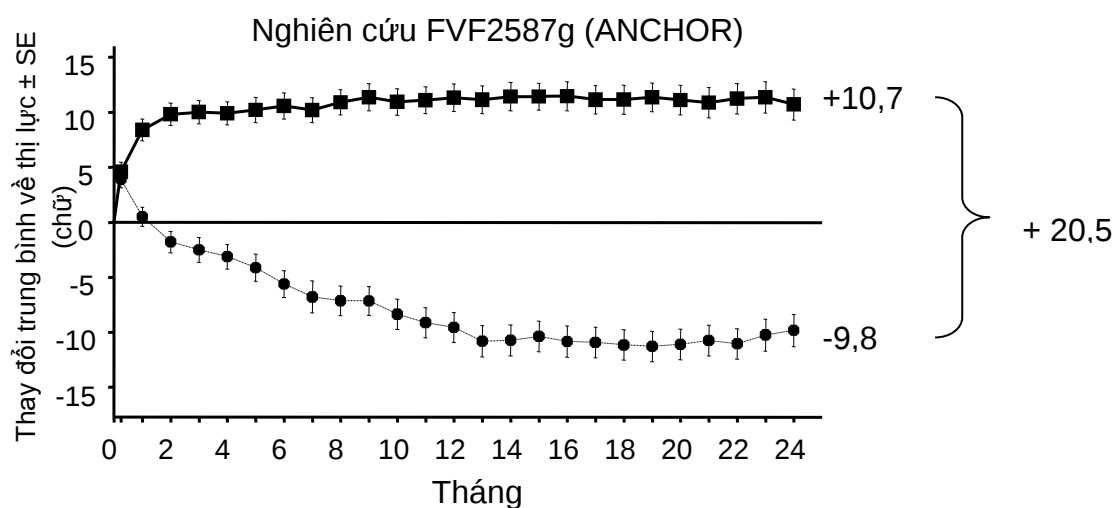
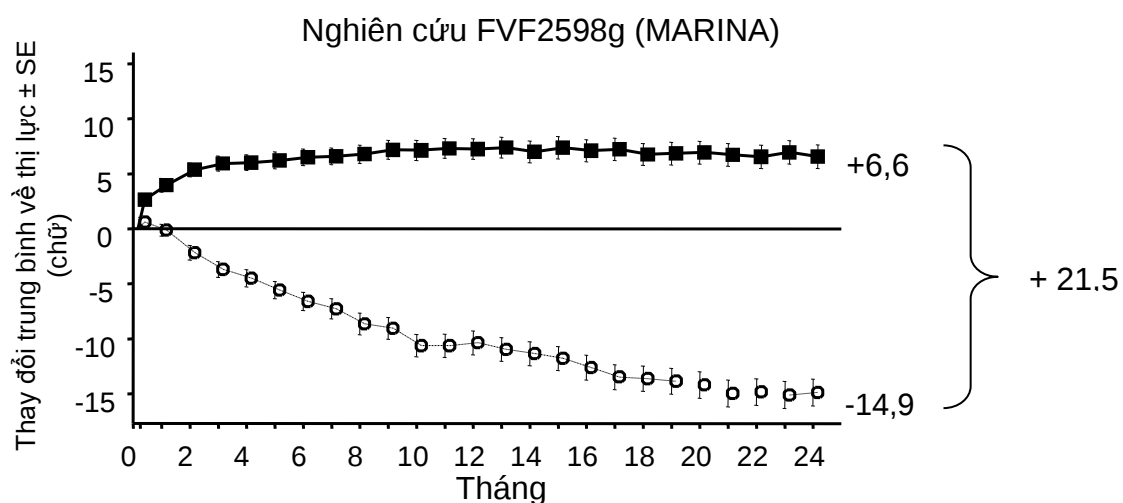
Các kết quả quan trọng được nêu trong bảng 1 và hình 1 dưới đây:

Bảng 1 **Kết quả vào thời điểm tháng thứ 12 và tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và FVF2587g (ANCHOR)**

Đánh giá kết quả	Tháng	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Giả tiêm (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Mất < 15 chữ thị lực (%) ^a (Duy trì thị lực, tiêu chí chính)	Tháng thứ 12	62%	95%	64%	96%
	Tháng thứ 24	53%	90%	66%	90%
Tăng ≥15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	5%	34%	6%	40%
	Tháng thứ 24	4%	33%	6%	41%
Thay đổi trung bình về thị lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn, SD) ^a	Tháng thứ 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Tháng thứ 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Hình 1 **Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu cho đến tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR)**



MARINA	ANCHOR
■ LUCENTIS 0,5 mg (n=240)	■ LUCENTIS 0,5 mg (n=140)
○ Giả tiêm (n=238)	● Verteporfin PDT (n=143)

Kết quả từ cả hai thử nghiệm chỉ ra rằng việc tiếp tục điều trị bằng ranibizumab có thể cũng có lợi ở những bệnh nhân mắt ≥ 15 chữ thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) trong năm đầu tiên điều trị.

Quan sát thấy chức năng thị lực cải thiện có ý nghĩa thống kê được báo cáo trên bệnh nhân trong cả 2 nghiên cứu MARINA và ANCHOR ở nhóm điều trị bằng ranibizumab so với nhóm chứng khi đánh giá bằng thang điểm theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực của Viện Mắt Quốc Gia (NEI VFQ-25).

Trong nghiên cứu FVF3192g (PIER), 184 bệnh nhân với tất cả các thể thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để được tiêm Lucentis 0,3 mg, Lucentis 0,5 mg hoặc giả tiêm 1 lần mỗi tháng với 3 liều liên tiếp, sau đó là 1 liều mỗi 3 tháng. Từ tháng 14 của nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị giả tiêm được phép chuyển qua để dùng ranibizumab và từ tháng 19, có thể có những lần điều trị thường xuyên hơn. Bệnh nhân được điều trị với Lucentis trong PIER nhận được trung bình 10 đợt điều trị trong nghiên cứu. Sau sự tăng thị lực khởi đầu (sau khi tiêm liều hàng tháng), nói chung, thị lực giảm ở những bệnh nhân được tiêm 1 lần mỗi 3 tháng, trở về mức ban đầu vào tháng thứ 12 và hiệu quả này được duy trì với hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng ranibizumab (82%) tại tháng thứ 24. Dữ liệu hạn chế từ nhóm điều trị giả tiêm sau đó dùng ranibizumab cho thấy bắt đầu điều trị sớm có thể liên quan tới sự bảo vệ tốt hơn về thị lực.

Dữ liệu từ 2 nghiên cứu (MONT BLANC, BPD952A2308 and DENALI, BPD952A2309) được tiến hành sau khi thuốc được cấp phép đã xác nhận tính hiệu quả của Lucentis nhưng không chứng minh được tác dụng bổ trợ của việc phối hợp điều trị verteporfin (Visudyne PDT) và Lucentis so với đơn trị liệu bằng Lucentis.

Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis trên các bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc sau cận thị bệnh lý đã được đánh giá dựa trên số liệu 12 tháng của nghiên cứu F2301 (RADIANCE) chủ chốt có đối chứng, mù đôi. Trong nghiên cứu này, 277 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:2:1 vào các nhánh trị liệu sau:

- Nhóm I (ranibizumab 0,5mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “ổn định” được xác định khi không có sự thay đổi nào về BCVA so với hai lần đánh giá định kì hàng tháng trước đó).
- Nhóm II (ranibizumab 0,5 mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “hoạt động bệnh lý” được xác định khi suy giảm thị lực có thể quy cho rò rỉ hoặc chảy dịch trong/dưới võng mạc do sang thương - tân mạch hắc mạc căn cứ trên đánh giá bằng chụp cắt lớp liên kết quang học hoặc chụp mạch máu huỳnh quang).
- Nhóm III (thực hiện vPDT, bệnh nhân có thể được điều trị với ranibizumab kể từ tháng thứ 3).

Trong nhóm II, sử dụng liều khuyến cáo (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**), 50,9% bệnh nhân cần phải tiêm 1 hoặc 2 lần, 34,5% cần phải tiêm 3 đến 5 lần và 14,7% cần phải tiêm 6 đến 12 lần trong 12 tháng nghiên cứu. 62,9% bệnh nhân ở nhóm II không cần phải tiêm trong 6 tháng cuối của nghiên cứu.

Các kết quả quan trọng thu được từ thử nghiệm RADIANCE được tổng hợp ở Bảng 2 và Hình 2.

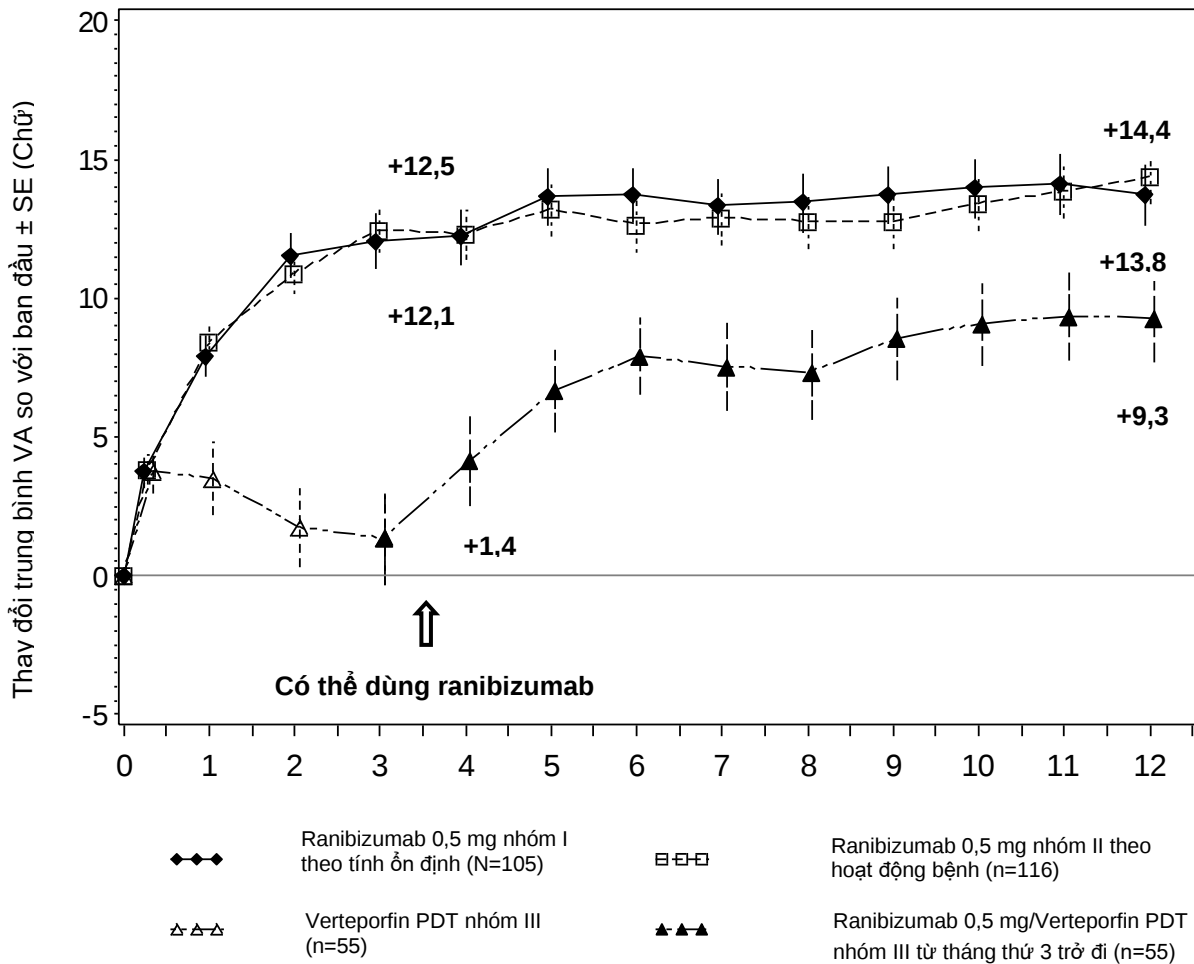
Bảng 2 **Kết quả ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 (RADIANCE)**

	Nhóm I Ranibizumab 0,5 mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizumab 0,5 mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT^b (n=55)
Tháng 3			
Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với mức ban đầu ^a (chữ)	+10,5	+10,6	+2,2
Tỉ lệ bệnh nhân tăng: ≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Tháng 12			
Số lần tiêm tính đến tháng thứ 12:			
Trung bình	4,6	3,5	không áp dụng
Trung vị	4,0	2,0	không áp dụng
Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với mức ban đầu (chữ)	+12,8	+12,5	không áp dụng
Tỉ lệ bệnh nhân tăng: ≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	53,3 %	51,7 %	không áp dụng

^a p<0,00001 so với đối chứng vPDT

^b So sánh đối chứng tính đến tháng thứ 3. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng trị liệu vPDT được phép dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 (Trong nhóm III, 38 bệnh nhân dùng ranibizumab từ tháng thứ 3)

Hình 2 Thay đổi trung bình so với giá trị BCVA ban đầu theo thời gian cho tới tháng thứ 12 (RADIANCE)



Cải thiện thị giác có kèm theo việc giảm độ dày của võng mạc trung tâm.

Các lợi ích được ghi nhận trên bệnh nhân được quan sát thấy trên nhánh điều trị bằng ranibizumab so với nhánh điều trị bằng vPDT ($p < 0,05$) về việc cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang điểm phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi NEI VFQ-25.

Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) (ngoài thứ phát sau cận thị bệnh lý và thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già AMD)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) đã được đánh giá dựa trên dữ liệu 12 tháng của một nghiên cứu then chốt mù đôi, giả tiêm đối chứng G2301 (MINERVA). Trong nghiên cứu này, 178 bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào một trong các nhóm sau để tiêm:

- ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ liều dùng được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh được đánh giá bởi thị lực và/hoặc giải phẫu (ví dụ, suy giảm thị lực, dịch trong/ dưới võng mạc, xuất huyết hoặc rò rỉ);

- giả tiêm lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh.

Ở tháng thứ 2, tất cả các bệnh nhân được điều trị nhãn mở bằng ranibizumab khi cần thiết.

Kết quả chính từ nghiên cứu MINERVA được tóm tắt trong Bảng 3 và Hình 3.

Sự cải thiện thị lực đã được quan sát thấy và đi kèm với giảm độ dày võng mạc trung tâm trong thời gian 12 tháng.

Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện trong 12 tháng là 5,8 ở nhóm ranibizumab so với 5,4 ở những bệnh nhân trong nhóm giả tiêm cùng với điều trị bằng ranibizumab từ tháng thứ 2 trở đi. Ở nhóm giả tiêm, 7 trong số 59 bệnh nhân đã không được điều trị bằng ranibizumab ở mắt nghiên cứu trong thời gian 12 tháng.

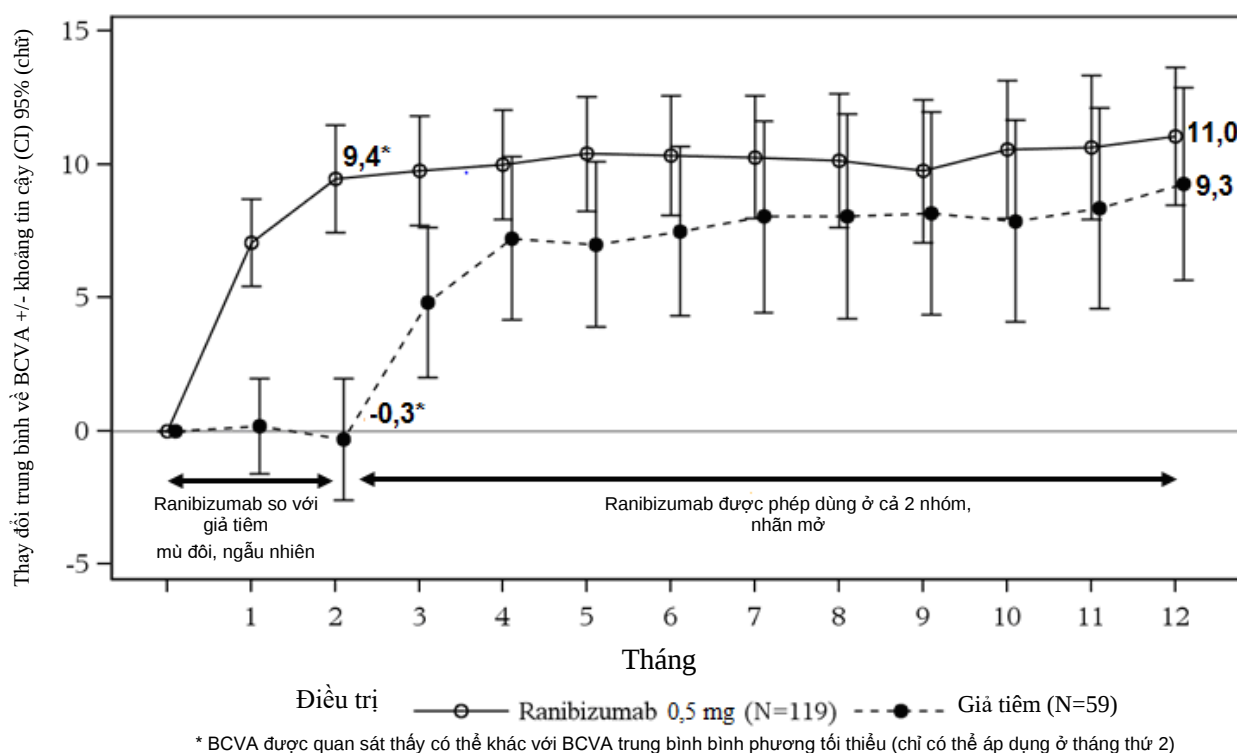
Bảng 3 Kết quả ở tháng thứ 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Giả tiêm (n=59)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 ^a	9,5 chữ	-0,4 chữ
Bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ so với lúc ban đầu hoặc đạt được 84 chữ ở tháng thứ 2	31,4 %	12,3 %
Bệnh nhân không mất > 15 chữ so với lúc ban đầu ở tháng thứ 2	99,2%	94,7%
Giảm độ dày võng mạc trung tâm (CSFT) ^b từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 ^a	77 μ m	-9,8 μ m

^a $p < 0,001$ so sánh một phía với giả tiêm đối chứng

^b CSFT = độ dày võng mạc trung tâm

Hình 3 Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 12



Khi so sánh ranibizumab với giả tiêm đối chứng ở tháng thứ 2, một hiệu quả điều trị đồng nhất cả về tổng thể và ở các phân nhóm bệnh nguyên ban đầu đã được quan sát thấy.

Bảng 4 Hiệu quả điều trị tổng thể và hiệu quả điều trị ở các phân nhóm bệnh nguyên ban đầu đối với biến số chính ở tháng thứ 2 (MINERVA)

Tổng thể và theo bệnh nguyên ban đầu	Hiệu quả điều trị ở nhóm giả tiêm [chữ]	Số bệnh nhân [n] (điều trị + giả tiêm)
Tổng thể	9,9	178
Vân dạng mạch máu	14,6	27
Bệnh hắc võng mạc sau viêm	6,5	28

Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch	5,0	23
Bệnh hắc võng mạc tự phát	11,4	63
Các bệnh nguyên hỗn hợp ^a	10,6	37

^a bao gồm bệnh nguyên có tỉ lệ mắc thấp mà không thuộc các phân nhóm khác

Trong nghiên cứu chủ chốt G2301 (MINERVA), 5 bệnh nhân thiếu niên từ 12-17 tuổi bị suy giảm thị lực thứ phát do tân mạch hắc mạc (CNV) được điều trị nhãn mở bằng ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị cá nhân hóa cho từng bệnh nhân. Thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) cải thiện từ lúc ban đầu đến tháng thứ 12 ở tất cả 5 bệnh nhân, trong khoảng từ 5 đến 38 chữ (trung bình 16,6 chữ). Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với một sự ổn định hoặc giảm độ dày võng mạc trung tâm trong thời gian 12 tháng. Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 3 (trong khoảng từ 2 đến 5). Nhìn chung, điều trị bằng ranibizumab được dung nạp tốt.

Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường

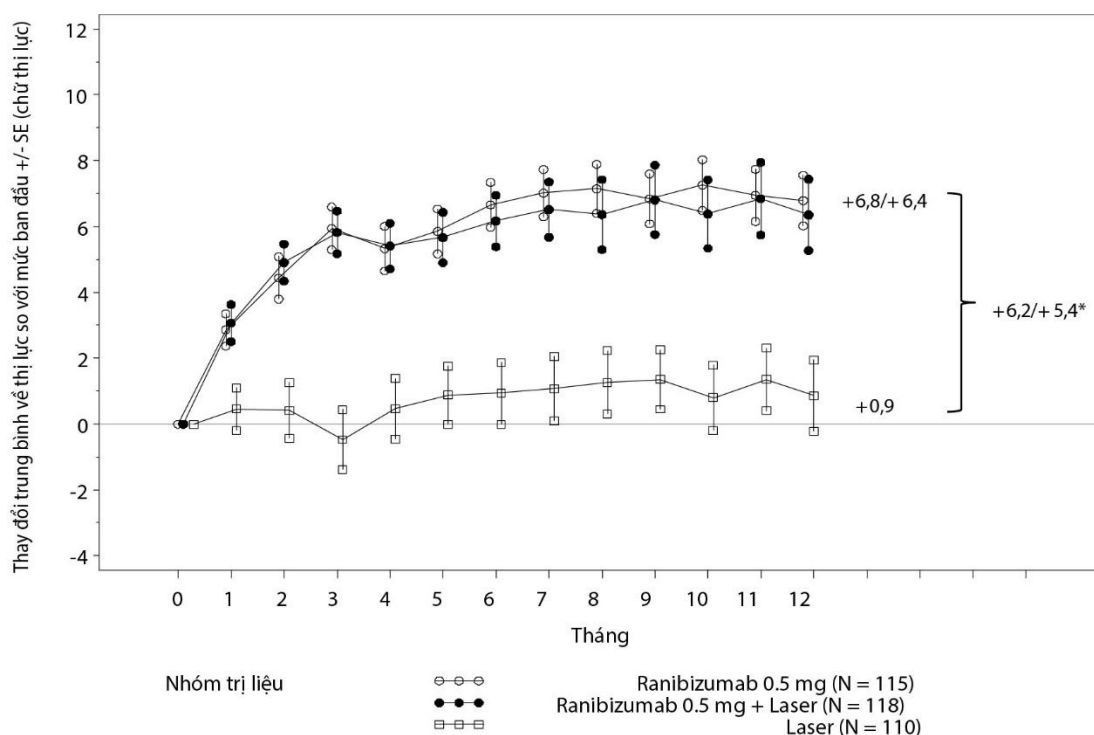
Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis đã được đánh giá ở ba nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng trong thời gian 12 tháng. Có tổng số 868 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (708 ở nhóm dùng thuốc và 160 ở nhóm đối chứng).

Trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) pha II, có 151 bệnh nhân được điều trị với ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) hay với giả tiêm (n=49) bằng cách tiêm vào dịch kính hàng tháng. Thay đổi trung bình trong BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với mức ban đầu là +7,8 ($\pm 7,72$) chữ ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab (n=102) so với -0,1 ($\pm 9,77$) chữ cho bệnh nhân giả tiêm; và thay đổi trung bình ở BCVA ở tháng 12 từ mức ban đầu là 10,3 ($\pm 9,1$) chữ so với -1,4 ($\pm 14,2$) chữ ($p < 0,0001$ đối với sự khác biệt điều trị).

Trong nghiên cứu D2301 (RESTORE) pha III, có 345 bệnh nhân phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1, để nhận hoặc đơn trị liệu ranibizumab 0,5 mg và giả trị liệu laser quang đông, trị liệu phối hợp 0,5 mg ranibizumab và laser quang đông, hoặc giả tiêm và laser quang đông. 240 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu RESTORE trong 12 tháng được thu nhận vào nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm mở rộng đến 24 tháng (RESTORE Extension). Bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg khi cần thiết (*pro re nata* - PRN) ở cùng mắt với mắt nghiên cứu trong nghiên cứu chính.

Những kết quả quan trọng được tổng hợp trong Bảng 5 (RESTORE và mở rộng) và Hình 4 (RESTORE).

Hình 4 Thay đổi BCVA trung bình trong thị lực so với ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)



BL = mức ban đầu, SE = sai số chuẩn của trung bình

* Khác biệt về bình phương tối thiểu, $p < 0,0001/0,0004$ dựa trên test Cochran-Mantel-Haenszel phân tầng hai phía

Hiệu quả ở 12 tháng đồng nhất ở tất cả các phân nhóm. Tuy nhiên, các bệnh nhân có mức BCVA ban đầu > 73 chữ và phù hoàng điểm với độ dày võng mạc trung tâm $< 300 \mu\text{m}$ dường như không có lợi từ việc điều trị bằng ranibizumab so với laser quang đông.

Bảng 5 Kết quả vào thời điểm Tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2301 (RESTORE) và ở tháng thứ 36 trong nghiên cứu D2301-E1 (RESTORE mở rộng)

Đánh giá kết quả ở tháng thứ 12 so với mức ban đầu ở nghiên cứu D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 ^a (độ lệch chuẩn, $\pm$ SD) ^b	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) (độ lệch chuẩn, $\pm$ SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)

Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 chữ tại vào tháng thứ 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Số mũi tiêm trung bình (Tháng 0-11)	7,0	6,8	7,3 (giả tiêm)
Đánh giá kết quả ở tháng 36 so với D2301 (RESTORE) mức ban đầu trong nghiên cứu D2301-E1 (RESTORE mở rộng)	Ranibizumab 0,5 mg trước n=83	Ranibizumab 0,5 mg trước + Laser n=83	Laser trước n=74*
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ở tháng 24 (độ lệch chuẩn, SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ở tháng 36 (độ lệch chuẩn, SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 chữ vào tháng thứ 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Số lần tiêm trung bình (Tháng 12-35)*	6,8	6,0	6,5

^ap<0,0001 trong so sánh nhánh ranibizumab và nhánh laser

n trong D2301-E1 (RESTORE mở rộng) là số bệnh nhân có giá trị ở cả D2301 (RESTORE) ở thời điểm ban đầu (Tháng 0) và ở lần thăm khám ở tháng 36.

* Tỷ lệ bệnh nhân không điều trị bằng ranibizumab trong pha mở rộng là 19%, 25% và 20% lần lượt ở các nhóm dùng Ranibizumab trước, Ranibizumab trước + laser và dùng laser trước

Quan sát thấy chức năng thị lực cải thiện có ý nghĩa thống kê được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab (có hoặc không có laser) so với nhóm chứng được đánh giá bằng NEI VFQ-25. Đối với các thang điểm phụ khác của bộ câu hỏi, không thiết lập được sự khác biệt về điều trị.

Dữ liệu về hồ sơ an toàn dài hạn của ranibizumab được quan sát thấy trong nghiên cứu mở rộng 24 tháng này đồng nhất với dữ liệu an toàn đã biết của Lucentis.

Trong nghiên cứu D2304 (RETAIN) pha IIIb, 372 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để tiêm:

- ranibizumab 0,5 mg với quang đông laser đồng thời trong chế độ điều trị và mở rộng (treat-and-extend, TE),
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị và mở rộng,
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) .

Trong tất cả các nhóm, ranibizumab được dùng hàng tháng cho đến khi thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ổn định ít nhất là 3 lần đánh giá liên tiếp hàng tháng. Trong điều trị và mở rộng (TE), ranibizumab được dùng tại thời điểm điều trị dự kiến ở các khoảng cách 2-3 tháng. Ở tất cả các nhóm, việc điều trị hàng tháng được bắt đầu lại khi có sự giảm thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) do tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tiếp tục cho đến khi thị lực chỉnh kính tốt nhất ổn định đã đạt được trở lại.

Số lần thăm khám và điều trị sau 3 lần tiêm đầu tiên lần lượt là 13 và 20 cho chế độ điều trị và mở rộng và chế độ điều trị khi cần thiết. Với cả hai chế độ điều trị và mở rộng, hơn 70% bệnh nhân đã có thể duy trì thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) với tần suất thăm khám trung bình ≥ 2 tháng.

Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 6.

Bảng 6 Kết quả trong nghiên cứu D2304 (RETAIN)

Đánh giá kết quả so với mức ban đầu	Chế độ điều trị và mở rộng (TE) Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=117	Chế độ điều trị và mở rộng (TE) Ranibizumab 0,5 mg n=125	Chế độ điều trị khi cần thiết (PRN) Ranibizumab 0,5 mg n=117
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 (độ lệch chuẩn, SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)

Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 vào tháng thứ 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Số mũi tiêm trung bình (tháng 0-23)	12,4	12,8	10,7

^a $p < 0,0001$ đối với đánh giá không kém hơn so với điều trị khi cần

Trong nghiên cứu về phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), sự cải thiện thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) được đi kèm với sự giảm theo thời gian về độ dày võng mạc trung tâm (CSFT) trung bình ở tất cả các nhóm điều trị.

Điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở những bệnh nhân bị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) đã được đánh giá trong nghiên cứu Protocol S, đánh giá điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính so với điều trị bằng phương pháp quang đông toàn bộ võng mạc (PRP). Tiêu chí chính là sự thay đổi thị lực trung bình tại năm thứ 2. Ngoài ra, thay đổi mức độ nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường được đánh giá dựa trên các hình ảnh chụp đáy mắt bằng cách sử dụng điểm số độ nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường (DRSS).

Protocol S là một nghiên cứu pha 3 về sự không kém hơn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, phân bổ song song, đã đưa vào nghiên cứu 305 bệnh nhân (394 mắt nghiên cứu) bị PDR có hoặc không có DME lúc ban đầu. Nghiên cứu so sánh ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính với điều trị chuẩn bằng PRP. Tổng cộng có 191 mắt (48,5%) được chọn ngẫu nhiên dùng ranibizumab 0,5 mg và 203 mắt (51,5%) được chọn ngẫu nhiên dùng PRP. Tổng cộng có 88 mắt (22,3%) có DME lúc ban đầu: 42 mắt (22,0%) ở nhóm dùng ranibizumab và 46 mắt (22,7%) ở nhóm dùng PRP.

Trong nghiên cứu này, trung bình thay đổi của thị lực tại năm thứ 2 là + 2,7 chữ ở nhóm ranibizumab so với - 0,7 chữ ở nhóm PRP. Sự khác biệt về trung bình bình phương tối thiểu là 3,5 chữ (khoảng tin cậy 95%: [0,2 đến 6,7]).

Ở năm thứ nhất, 41,8% mắt đã có sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS khi được điều trị bằng ranibizumab ($n = 189$) so với 14,6% mắt được điều trị bằng PRP ($n = 199$). Sự khác biệt ước tính giữa ranibizumab và laser là 27,4% (khoảng tin cậy 95%: [18,9, 35,9]).

Bảng 7 Cải thiện về điểm số DRSS hoặc bệnh xấu đi ≥ 2 hoặc ≥ 3 bước lúc năm thứ nhất trong Protocol S (phương pháp LOCF)

	Protocol S
--	------------

Thay đổi được phân loại so với ban đầu	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Khác biệt về tỷ lệ (%), khoảng tin cậy
cải thiện ≥ 2 bước			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
cải thiện ≥ 3 bước			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
xấu đi ≥ 2 bước			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)
xấu đi ≥ 3 bước			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3, -0,5)
DRSS= điểm số độ nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường (diabetic retinopathy severity score), n= số bệnh nhân hài lòng với tình trạng tại lần thăm khám, N= tổng số mắt nghiên cứu.			

Vào năm thứ nhất ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab trong Protocol S, sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS là đồng nhất ở những mắt không có DME lúc ban đầu (39,9%) và những mắt có DME lúc ban đầu (48,8%).

Một phân tích dữ liệu 2 năm từ Protocol S đã cho thấy 42,3% (n=80) mắt ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab đã cải thiện ≥ 2 bước về DRSS so với 23,1% (n=46) mắt ở nhóm được điều trị bằng PRP. Ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab, cải thiện ≥ 2 bước về DRSS so với ban đầu đã được quan sát thấy ở 58,5% (n=24) mắt có DME lúc ban đầu và 37,8% (n=56) mắt không có DME.

DRSS cũng được đánh giá trong 3 nghiên cứu pha 3 độc lập, đối chứng với hoạt chất ở bệnh nhân suy giảm thị lực do DME (ranibizumab 0,5mg PRN với laser) bao gồm tổng cộng 875 bệnh nhân, trong đó có khoảng 75% bệnh nhân châu Á. Trong một phân tích tổng hợp của những nghiên cứu này, 48,4% trong số 315 bệnh nhân với điểm DRSS có thể phân loại được thuộc nhóm bệnh nhân mắc bệnh võng mạc do đái tháo đường không tăng sinh (NPDR) hoặc kém hơn tại thời điểm ban đầu đã có sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS ở tháng thứ 12 khi được điều trị bằng ranibizumab (n = 192) so với 14,6% bệnh nhân được điều trị bằng laser (n = 123). Trong 405 bệnh nhân với DRSS có thể phân loại được có NPDR trung bình hoặc tốt hơn, quan sát thấy sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS ở lần lượt 1,4% và 0,9% bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab hoặc laser.

Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc đã được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm chứng BRAVO và CRUISE với đối tượng tuyển chọn là tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc BRVO (n = 397) và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc CRVO (n = 392) tương ứng. Trong cả hai nghiên cứu, đối tượng nhận được 0,3 mg hoặc 0,5 mg ranibizumab hoặc giả tiêm. Sau 6 tháng, bệnh nhân nhóm chứng dùng giả tiêm được chuyển qua dùng ranibizumab 0,5 mg.

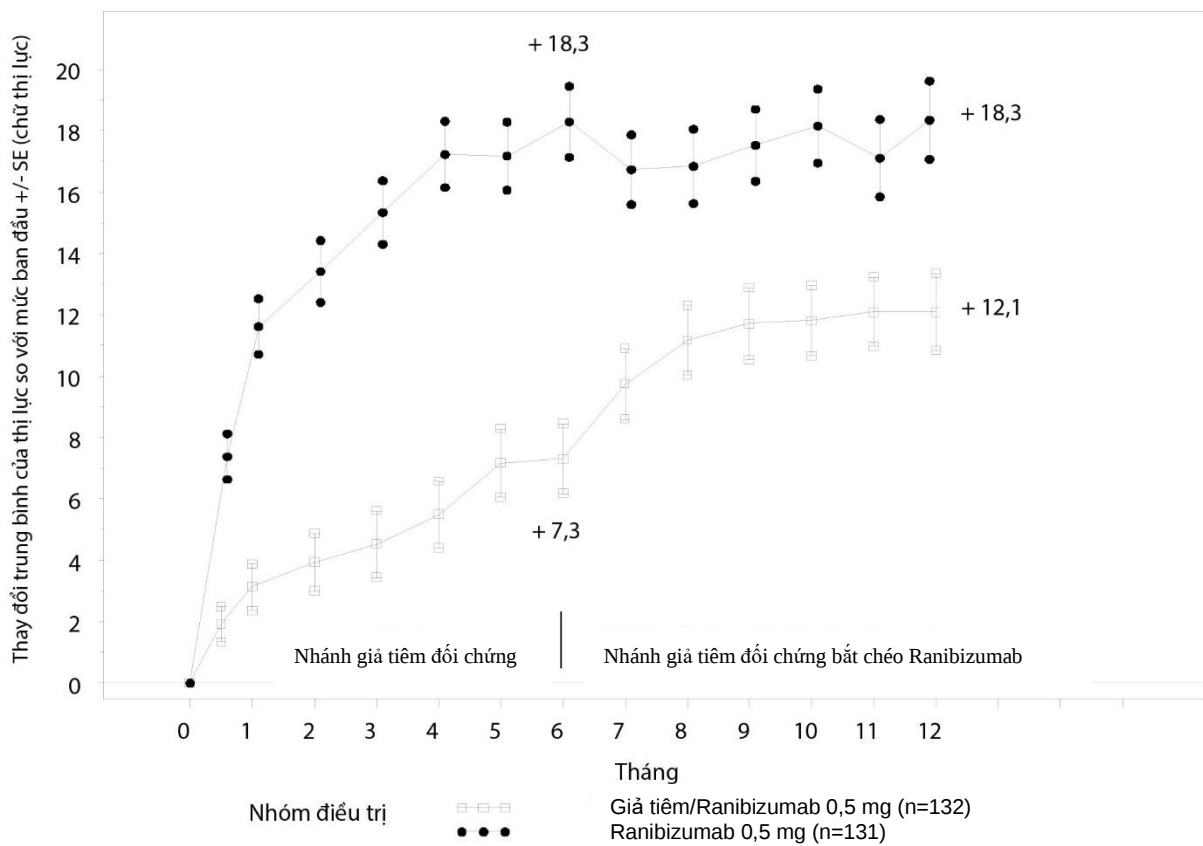
Kết quả quan trọng từ BRAVO và CRUISE được tóm tắt trong Bảng 8 và Hình 5 và 6.

Bảng 8 **Kết quả ở tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)**

	BRAVO		CRUISE	
	Giả tiêm/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Giả tiêm/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^a (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) (tiêu chí đánh giá chính)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Tỷ lệ bệnh nhân (%) được điều trị laser giải cứu trong 12 tháng	61,4	34,4	Không áp dụng	Không áp dụng

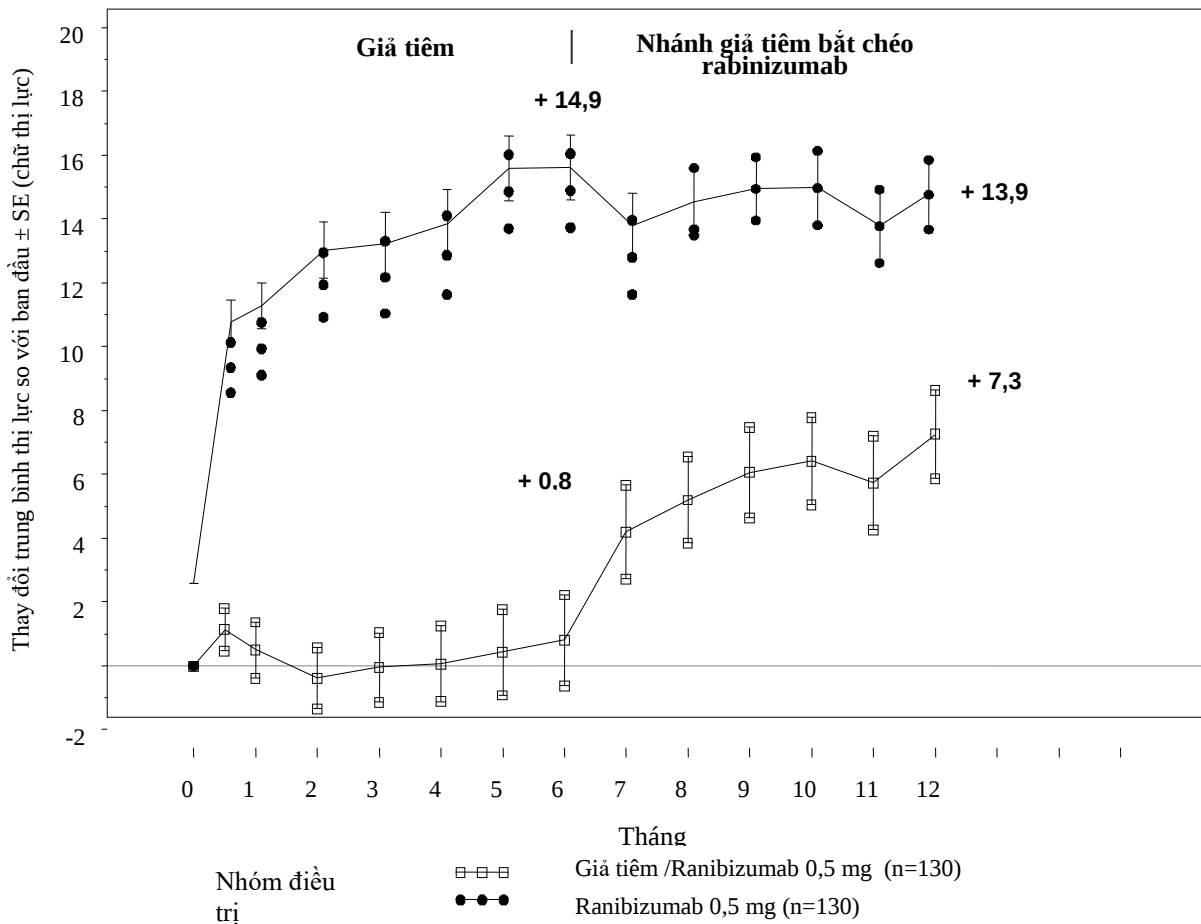
^a $p < 0,0001$ cho cả 2 nghiên cứu

Hình 5 Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ mức ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)



BL=Mức ban đầu; SE= sai số chuẩn

Hình 6 Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ mức ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (CRUISE)



BL = mức ban đầu, SE = sai số chuẩn

Trong cả hai nghiên cứu, cải thiện thị lực đi kèm với giảm liên tục phù hoàng điểm được đo bằng độ dày võng mạc trung tâm.

Ở bệnh nhân với CRVO (CRUISE và nghiên cứu mở rộng HORIZON): Bệnh nhân được điều trị bằng giả tiêm trong 6 tháng đầu sau đó được điều trị bằng ranibizumab không đạt được mức tăng thị lực tương đương vào tháng 24 (~6 chữ) so với bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab từ khi bắt đầu nghiên cứu) (~12 chữ).

Quan sát thấy cải thiện có ý nghĩa thống kê được báo cáo trên bệnh nhân ở trên các thang điểm phụ liên quan đến chức năng nhìn gần và xa được điều trị bằng ranibizumab so với nhóm chứng được đánh giá bằng NEI VFQ-25.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng dài hạn (24 tháng) của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) đã được đánh giá

trong các nghiên cứu BRIGHTER (BRVO) và CRYSTAL (CRVO). Trong cả hai nghiên cứu, các đối tượng được dùng chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) bằng ranibizumab 0,5 mg, được kiểm soát bởi tiêu chuẩn ổn định bệnh được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân. BRIGHTER là một nghiên cứu ở 3 nhóm, ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, so sánh ranibizumab 0,5 mg được dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với quang đông laser hỗ trợ, với quang đông laser đơn độc. Sau 6 tháng, các đối tượng trong nhóm dùng điều trị bằng laser có thể nhận được ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL là nghiên cứu ở 1 nhóm dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg.

Các kết quả quan trọng từ nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL được trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9 Kết quả vào tháng thứ 6 (BRIGHTER) và tháng thứ 24 (BRIGHTER và CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 6 ^a (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 ^b (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Tăng ≥ 15 chữ thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24	52,8	59,6	43,3	49,2
Số mũi tiêm trung bình (độ lệch chuẩn, SD) (Tháng 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	Không áp dụng	13,1 (6,39)
^a p < 0,0001 đối với cả hai so sánh trong nghiên cứu BRIGHTER vào tháng thứ 6: Lucentis 0,5 mg so với Laser và Lucentis 0,5 mg + Laser so với Laser. ^b p < 0,0001 đối với giả thuyết không (null hypothesis) trong nghiên cứu CRYSTAL rằng thay đổi trung bình vào tháng thứ 24 so với mức ban đầu là không. * Khởi đầu điều trị ở tháng thứ 6 bằng ranibizumab 0,5 mg được cho phép (24 bệnh nhân được điều trị chỉ bằng laser).				

Trong nghiên cứu BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg với liệu pháp laser hỗ trợ đã chứng minh hiệu quả không kém hơn so với đơn trị liệu bằng ranibizumab từ lúc ban đầu đến tháng thứ 24 (Khoảng tin cậy 95%, -2,8, 1,4).

Trong cả hai nghiên cứu, giảm nhanh chóng và có ý nghĩa thống kê so với mức ban đầu về độ dày võng mạc trung tâm đã được quan sát thấy vào tháng thứ nhất. Tác dụng này được duy trì cho đến tháng thứ 24.

Tác dụng của việc điều trị bằng ranibizumab là tương tự, bất kể khi có thiếu máu cục bộ võng mạc. Trong nghiên cứu BRIGHTER, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ (N = 46) hoặc không có thiếu máu cục bộ (N = 133) và được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu lần lượt là +15,3 chữ và +15,6 chữ vào tháng thứ 24. Trong nghiên cứu CRYSTAL, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ (N = 53) hoặc không có thiếu máu cục bộ (N = 300), được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu lần lượt là +11,1 chữ và +12,9 chữ.

Tác dụng về mặt cải thiện thị lực đã được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg bất kể thời gian mắc bệnh của họ trong cả hai nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Ở những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 3 tháng, đã quan sát thấy sự tăng thị lực lần lượt là 13,3 chữ và 10,0 chữ vào tháng thứ nhất; 17,7 chữ và 13,2 chữ vào tháng thứ 24 trong nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Thị lực tương ứng đạt được ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 12 tháng lần lượt là 8,6 và 8,4 chữ. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị tại thời điểm chẩn đoán.

Dữ liệu về độ an toàn dài hạn của ranibizumab đã được quan sát trong các nghiên cứu 24 tháng này đồng nhất với hồ sơ về độ an toàn của Lucentis đã được biết.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Tiêm ranibizumab trong dịch kính cả 2 bên mắt cho khỉ cynomolgus với các liều từ 0,25 mg/1 mắt đến 2,0 mg/1 mắt, 1 lần mỗi 2 tuần cho đến 26 tuần đã dẫn đến các tác dụng trên mắt phụ thuộc liều.

Trong mắt, có sự tăng phụ thuộc liều về độ tiền phòng và các tế bào của tiền phòng ở mức cao nhất 2 ngày sau khi tiêm. Độ nặng của đáp ứng viêm thường giảm ở các lần tiêm sau hoặc trong thời gian hồi phục. Ở phần sau của mắt có sự thâm nhiễm tế bào dịch kính và hiện tượng ruồi bay, có khuynh hướng phụ thuộc liều và kéo dài đến cuối thời gian điều trị. Trong nghiên cứu 26 tuần, độ nặng của viêm dịch kính tăng lên theo số lần tiêm. Tuy nhiên, đã quan sát thấy dấu hiệu đảo ngược trong thời gian hồi phục. Bản chất và thời gian viêm phần sau mắt gợi ý một đáp ứng kháng thể qua trung gian miễn dịch, mà đáp ứng này có thể không biểu lộ trên lâm sàng. Sự hình thành đục thủy tinh thể được quan sát ở một số động vật sau một thời gian viêm nặng tương đối dài, gợi ý những thay đổi ở thủy tinh thể là thứ phát sau quá trình viêm trầm trọng. Tăng áp lực nội nhãn thoáng qua sau tiêm được quan sát thấy sau khi tiêm trong dịch kính, bất kể liều dùng.

Những thay đổi ở mắt qua kính hiển vi có liên quan đến viêm và không cho thấy quá trình thoái hóa. Những thay đổi viêm dạng u hạt đã được ghi nhận ở đĩa thị giác trong một số trường hợp. Những thay đổi này ở phần sau của mắt giảm, và trong một số trường hợp mất đi, trong thời gian hồi phục.

Sau khi tiêm trong dịch kính, không phát hiện dấu hiệu nào về nhiễm độc toàn thân. Các kháng thể đối với ranibizumab trong huyết thanh và dịch kính được tìm thấy ở một số trong nhóm phụ động vật được điều trị.

Chưa có dữ liệu về tính gây ung thư hoặc gây đột biến.

Ở khi mang thai, việc điều trị bằng ranibizumab tiêm trong dịch kính dẫn đến mức phơi nhiễm toàn thân tối đa từ gấp 0,9-7 lần so với trường hợp xấu nhất là phơi nhiễm lâm sàng, không gây ra độc tính đối với sự phát triển của thai hoặc gây quái thai, và không có ảnh hưởng trên khối lượng hoặc cấu trúc của nhau thai, mặc dù, dựa trên tác dụng dược lý của thuốc, ranibizumab được xem là có khả năng gây quái thai và gây độc đối với phôi-thai.

Việc không có tác dụng qua trung gian của ranibizumab trên sự phát triển của phôi-thai chủ yếu liên quan một cách hợp lý đến việc mảnh Fab không có khả năng đi qua nhau thai. Tuy nhiên, một trường hợp đã được mô tả là có nồng độ ranibizumab trong huyết thanh cao ở động vật mẹ và có ranibizumab trong huyết thanh của thai, cho thấy là kháng thể kháng ranibizumab hoạt động như một protein tải (chứa vùng Fc) đối với ranibizumab, do đó làm giảm độ thanh thải của chất này trong huyết thanh của vật mẹ và làm cho nó có khả năng truyền qua nhau thai. Do các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai đã được tiến hành trên các động vật mang thai khỏe mạnh và bệnh tật (ví dụ đái tháo đường) có thể làm thay đổi tính thấm của nhau thai đối với mảnh Fab, nên diễn giải nghiên cứu một cách thận trọng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C).

Không làm đông đá.

Giữ bơm tiêm đóng sẵn thuốc trong khay được niêm kín trong hộp carton để tránh ánh sáng.

Trước khi sử dụng, có thể giữ khay chưa mở ở nhiệt độ phòng (25°C) đến 24 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 ml dung dịch.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS



CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất và đóng gói sơ cấp:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Đức

Cơ sở đóng gói thứ cấp:

Alcon-Couvreur NV

Rijksweg 14, 2870 Puurs, Bỉ

PHIÊN BẢN

PI_Lucentis PFS_EMA SmPC Aug2020_V1.1