

Rx VABYSMO®

faricimab

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. MÔ TẢ

1.1 NHÓM DƯỢC LÝ/ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc nhãn khoa/ các thuốc rối loạn mạch máu nhãn khoa khác

Mã ATC: S01LA09

1.2 DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm

1.3 ĐƯỜNG DÙNG

Tiêm nội nhãn

1.4 TÌNH TRẠNG VÔ KHUẨN/ PHÓNG XẠ

Thuốc vô khuẩn

1.5 THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: faricimab

Tá dược: L-histidine, acetic acid, sodium chloride, sucrose, L-methionine, polysorbate 20, nước cất pha tiêm.

VABYSMO dùng để tiêm là một dung dịch trong suốt đến hơi đục, không màu đến vàng nâu nhạt, đựng trong lọ thủy tinh đơn liều. Lọ này chứa một lượng thuốc có thể sử dụng cho một liều duy nhất 6 mg faricimab trong 0,05 mL dung dịch.

2. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 CHỈ ĐỊNH

VABYSMO là một thuốc ức chế kép đặc hiệu angiopoietin-2 (Ang-2) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) được chỉ định để điều trị:

- Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (thể ướt) (nAMD)
- Phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME)

2.2 LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Thông tin chung

Chỉ dùng tiêm nội nhãn. VABYSMO phải được tiêm bởi một bác sĩ đủ trình độ chuyên môn có kinh nghiệm trong việc tiêm thuốc nội nhãn. Mỗi lọ chỉ nên được sử dụng để điều trị một bên mắt.

Liều dùng

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (thể ướt) (nAMD)

Liều khuyến cáo cho VABYSMO là 6 mg (0,05 mL dung dịch) được sử dụng bằng cách tiêm nội nhãn 4 tuần một lần (hàng tháng) cho 4 liều đầu tiên.

Sau đó, bệnh nhân nên được đánh giá mức độ tiến triển của bệnh dựa trên kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực sau 20 và/ hoặc 24 tuần tính từ khi bắt đầu điều trị để có thể cá thể hóa việc điều trị. Ở những bệnh nhân không có bệnh tiến triển, nên cân nhắc sử dụng faricimab sau mỗi 16 tuần (4 tháng). Ở những bệnh nhân có bệnh tiến triển, nên cân nhắc điều trị mỗi 8 tuần (2 tháng) hoặc 12 tuần (3 tháng). Nếu kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực thay đổi, nên điều chỉnh khoảng cách điều trị phù hợp và nên giảm khoảng thời gian giữa các lần điều trị nếu kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực xấu đi (xem mục 3.1) Dữ liệu an toàn về khoảng thời gian điều trị từ 8 tuần trở xuống giữa các lần tiêm hiện còn hạn chế. Việc theo dõi giữa các lần thăm khám dùng thuốc nên được lên lịch dựa trên tình trạng của bệnh nhân và theo quyết định của bác sĩ, nhưng không yêu cầu thăm khám hàng tháng giữa mỗi lần tiêm

Suy giảm thị lực do phù hoàng điểm đái tháo đường (DME)

Liều khuyến cáo cho VABYSMO là 6 mg (0,05 mL dung dịch) được sử dụng bằng cách tiêm nội nhãn 4 tuần một lần (hàng tháng) cho 4 liều đầu tiên.

Sau đó, cá thể hóa điều trị bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận điều trị và mở rộng. Dựa trên đánh giá của bác sĩ về kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực của bệnh nhân, khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc có thể được kéo dài lên đến 16 tuần một lần (4 tháng), với sự tăng dần khoảng cách có thể giữa các lần tiêm lên đến 4 tuần. Nếu kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực thay đổi, nên điều chỉnh khoảng cách điều trị phù hợp và nên giảm khoảng thời gian giữa các lần điều trị nếu kết quả giải phẫu và/ hoặc thị lực xấu đi (xem mục 3.1). Hiện chưa có nghiên cứu về khoảng cách điều trị ngắn hơn 4 tuần giữa các lần tiêm. Việc theo dõi giữa các lần thăm khám dùng thuốc nên được lên lịch dựa trên tình trạng của bệnh nhân và theo quyết định của bác sĩ nhưng không yêu cầu thăm khám hàng tháng giữa mỗi lần tiêm.

Cách dùng

Chỉ tiêm nội nhãn

VABYSMO nên được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng, và nếu có tiểu phân hoặc có sự đổi màu, không nên sử dụng sản phẩm.

Quy trình tiêm nội nhãn phải được thực hiện trong điều kiện vô trùng, bao gồm việc sử dụng chất khử trùng tay phẫu thuật, khăn che vô trùng và mở vệt mí mắt vô trùng (hoặc dụng cụ tương đương). Cần đánh giá cẩn thận tiền sử bệnh án của bệnh nhân đối với các phản ứng quá mẫn trước khi thực hiện thủ thuật tiêm nội nhãn (xem mục 2.8). Cần gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn tại chỗ phổ rộng để khử trùng vùng da quanh mắt, mí mắt và bề mặt nhãn cầu trước khi tiêm. Kim tiêm nên được cắm sâu từ 3,5 đến 4,0 mm phía sau rìa củng giác mạc vào trong khoang dịch kính, tránh kinh tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Tiêm từ từ 0,05 mL; nên tiêm vào một vị trí khác trên củng mạc đối với các lần tiêm tiếp theo.

Ngay sau khi tiêm nội nhãn, bệnh nhân cần được theo dõi tình trạng tăng nhãn áp. Việc theo dõi thích hợp có thể bao gồm kiểm tra tình trạng tưới máu của gai thị hoặc đo áp lực nội nhãn. Trong trường hợp cần thiết, nên có sẵn dụng cụ vô trùng để chọc dò.

Sau khi tiêm nội nhãn, cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng nào gợi ý đến tình trạng viêm nội nhãn (ví dụ như giảm thị lực, đau mắt, đỏ mắt, sợ ánh sáng, nhìn mờ).

Hướng dẫn về việc sử dụng VABYSMO được trình bày trong phần Hướng dẫn sử dụng.

Thời gian điều trị

VABYSMO được dùng để điều trị dài ngày. Nếu các kết quả về thị lực và/ hoặc giải phẫu cho thấy bệnh nhân không có lợi khi tiếp tục điều trị, nên ngừng sử dụng VABYSMO.

Liều bị quên hoặc bị muộn

Trong trường hợp quên liều hoặc bị chậm liều, bệnh nhân nên quay lại để được bác sĩ đánh giá vào lần khám tiếp theo khi có thể và tiếp tục dùng thuốc tùy theo quyết định của bác sĩ.

Thay đổi liều

Không có khuyến cáo thay đổi liều VABYSMO.

2.2.1 Hướng dẫn liều đặc biệt

Sử dụng thuốc cho bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Trong bốn nghiên cứu lâm sàng Pha III, khoảng 60% (1.149/1.929) bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị bằng VABYSMO có độ tuổi ≥ 65 tuổi. Phân tích dược động học quần thể cho thấy ảnh hưởng của tuổi già lên dược động học mắt của faricimab. Tác động này được xem là không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi (*xem mục 2.7.2 Sử dụng thuốc cho người cao tuổi và 3.2.5 Dược động học trên các quần thể đặc biệt*).

Suy giảm chức năng thận

Không có nghiên cứu đặc biệt nào được thực hiện với VABYSMO trên bệnh nhân suy thận. Phân tích dược động học của bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng, trong đó 64% bệnh nhân mắc suy thận (38% nhẹ, 24% trung bình và 2% nặng), cho thấy không có sự khác biệt nào về dược động học toàn thân của faricimab sau khi dùng VABYSMO tiêm nội nhãn.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy giảm chức năng gan

Không có nghiên cứu đặc biệt nào được thực hiện với VABYSMO trên bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, không cần có cân nhắc đặc biệt trên đối tượng này vì quá trình chuyển hóa diễn ra thông qua quá trình phân giải protein và không phụ thuộc vào chức năng gan.

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Các quần thể bệnh nhân đặc biệt khác

Không cần hiệu chỉnh liều đặc biệt cho bất kỳ quần thể nào đã được nghiên cứu (ví dụ: người cao tuổi, giới tính, chủng tộc).

2.3 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng VABYSMO cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng mắt hoặc quanh mắt.

Chống chỉ định dùng VABYSMO cho những bệnh nhân có tình trạng viêm nội nhãn cấp.

Chống chỉ định dùng VABYSMO cho những bệnh nhân quá mẫn với faricimab hoặc bất kỳ tá dược nào. Phản ứng quá mẫn có thể biểu hiện như phát ban, ngứa, mào đay, ban đỏ hoặc viêm nội nhãn nghiêm trọng.

2.4 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

2.4.1 Thông tin chung

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các sản phẩm thuốc sinh học, cần ghi chép lại rõ tên thương mại và số lô của thuốc được sử dụng.

Các phản ứng liên quan đến tiêm nội nhãn

Tiêm nội nhãn, bao gồm cả tiêm nội nhãn với VABYSMO có liên quan đến viêm mủ nội nhãn, viêm nội nhãn, bong võng mạc nguyên phát, rách võng mạc và đục thủy tinh thể chấn thương do điều trị. Phải luôn sử dụng kỹ thuật tiêm vô trùng thích hợp khi tiêm VABYSMO. Bệnh nhân phải được hướng dẫn báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng nào, như đau, mất thị lực, sợ ánh sáng, nhìn mờ, ruồi bay hoặc đỏ mắt, nghi ngờ viêm nội nhãn hoặc bất kỳ trường hợp nào nêu trên, để có hướng xử trí thích hợp và kịp thời.

Áp lực nội nhãn (IOP) tăng thoáng qua đã được ghi nhận trong vòng 60 phút sau khi tiêm nội nhãn, bao gồm cả khi tiêm với VABYSMO. Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân tăng nhãn áp được kiểm soát kém (không tiêm VABYSMO khi IOP ≥ 30 mmHg). Trong mọi trường hợp, cả nhãn áp và sự tưới máu gai thị và/ hoặc thị lực cần được theo dõi và kiểm soát thích hợp.

Các tác dụng toàn thân

Các tác dụng ngoại ý toàn thân bao gồm các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm nội nhãn bằng các chất ức chế VEGF và có nguy cơ về mặt lý thuyết rằng những tác dụng này có thể liên quan đến sự ức chế VEGF.

Tính sinh miễn dịch

Giống như tất cả các protein dùng điều trị, có khả năng tiềm tàng về đáp ứng miễn dịch với VABYSMO. Bệnh nhân cần được hướng dẫn báo cáo bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của viêm nội nhãn như giảm thị lực, đau mắt, tăng nhạy cảm với ánh sáng, hiện tượng ruồi bay trước mắt hoặc đỏ mắt nặng lên, có thể là dấu hiệu lâm sàng do quá mẫn.

Điều trị hai bên mắt

Tính an toàn và hiệu quả của VABYSMO khi dùng đồng thời cho cả hai mắt chưa được nghiên cứu.

Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng VEGF khác

Không có dữ liệu nào về việc sử dụng đồng thời VABYSMO với các thuốc kháng VEGF khác trên cùng một mắt.

Tạm ngừng điều trị

Nên tạm ngừng điều trị ở những bệnh nhân:

- Bong võng mạc nguyên phát, lỗ hoàng điểm giai đoạn 3 hoặc 4, rách võng mạc; không tiếp tục điều trị cho đến khi tình trạng này được xử lý.
- Sự giảm thị lực chính kính tối ưu (BCVA) liên quan đến ≥ 30 ký tự so với lần đánh giá thị lực gần nhất; không nên tiếp tục điều trị sớm hơn so với lịch trình điều trị tiếp theo.
- Đã thực hiện hoặc đã lên kế hoạch phẫu thuật nội nhãn trong vòng 28 ngày trước hoặc sau đó; không nên tiếp tục điều trị sớm hơn so với lịch trình điều trị tiếp theo.

Rách biểu mô sắc tố võng mạc

Rách biểu mô sắc tố võng mạc (RPE) là một biến chứng của bong biểu mô sắc tố (PED) ở bệnh nhân mắc nAMD. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự tiến triển của vết rách biểu mô sắc tố võng mạc sau khi sử dụng thuốc kháng VEGF cho bệnh nhân mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bao gồm bong tróc biểu mô sắc tố diện lớn và/hoặc dày. Khi bắt đầu điều trị bằng faricimab, nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ rách biểu mô sắc tố võng mạc. Rách biểu mô sắc tố võng mạc thường gặp ở bệnh nhân nAMD có PED, đã được điều trị tiêm nội nhãn bằng thuốc anti VEGF bao gồm faricimab. Tỷ lệ rách biểu mô sắc tố võng mạc ở nhóm dùng faricimab (2,9%) cao hơn so với nhóm aflibercept (1,5%). Phần lớn các tác dụng không mong muốn xảy ra trong giai đoạn liều nạp và nhẹ đến trung bình, không ảnh hưởng đến thị lực.

Các quần thể có dữ liệu hạn chế

Hiện tại còn khá ít kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường với mức HbA1c trên 10%, bệnh nhân bị bệnh lý võng mạc do đái tháo đường (DR) tăng sinh nguy cơ cao, hoặc bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm do đái tháo đường đang có tình trạng nhiễm trùng toàn thân. Hiện cũng chưa có kinh nghiệm trong điều trị bằng VABYSMO ở bệnh nhân đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp không được kiểm soát tốt. Sự thiếu thông tin này nên được bác sĩ cân nhắc khi điều trị cho các bệnh nhân này.

Tá dược natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, nghĩa là về cơ bản thuốc "không chứa natri".

2.4.2 Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Chưa có bằng chứng về khả năng VABYSMO gây lạm dụng và phụ thuộc thuốc.

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

VABYSMO có thể gây ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do có thể gây rối loạn thị giác tạm thời sau khi tiêm nội nhãn và thăm khám mắt. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi chức năng thị giác được phục hồi.

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

2.6.1 Khả năng sinh sản ở phụ nữ và nam giới

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về sinh sản hoặc khả năng sinh sản được thực hiện. Thuốc không ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản hoặc khả năng sinh sản đã được ghi nhận trong một nghiên cứu trên khỉ cynomolgus kéo dài 6 tháng với VABYSMO. Chất ức chế VEGF đã được chứng minh là ảnh hưởng đến sự phát triển của nang trứng, chức năng của hoàng thể và khả năng sinh sản. Dựa trên cơ chế tác dụng của các chất ức chế VEGF và Ang-2, có nguy cơ tiềm ẩn đối với khả năng sinh sản của phụ nữ và sự phát triển của phôi thai, tuy nhiên nguy cơ được xem là thấp do phơi nhiễm toàn thân với thuốc thấp khi dùng đường nội nhãn (xem mục 3.3.3 *Suy giảm khả năng sinh sản*).

Tránh thai

Phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên sử dụng biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng VABYSMO và ít nhất 3 tháng sau liều VABYSMO cuối cùng.

2.6.2 Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng VABYSMO ở phụ nữ mang thai.

Không có tác dụng bất lợi nào được ghi nhận trong một nghiên cứu ở khỉ cynomologus đang mang thai được tiêm VABYSMO vào tĩnh mạch trong suốt thời kỳ hình thành cơ quan với mức liều lượng cao hơn 500 lần mức phơi nhiễm toàn thân được dự đoán ở người với VABYSMO sau khi điều trị một bên mắt (*xem mục 3.3.4 Độc tính sinh sản*).

Hiện chưa rõ VABYSMO có thể đi qua nhau thai hoặc gây hại cho thai nhi hay không khi dùng cho phụ nữ mang thai. Dựa trên cơ chế tác dụng của các chất ức chế VEGF và Ang-2, có thể có nguy cơ ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ và sự phát triển của phôi thai. Mặc dù phơi nhiễm toàn thân sau khi dùng đường nội nhãn là rất thấp, không nên dùng VABYSMO trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Chuyển dạ và sinh sản

An toàn khi sử dụng VABYSMO trong quá trình chuyển dạ và sinh sản vẫn chưa được thiết lập.

2.6.3 Phụ nữ cho con bú

Hiện chưa rõ liệu VABYSMO có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động của VABYSMO trên việc tiết sữa hoặc sự có mặt của thuốc trong sữa mẹ. Vì nhiều loại thuốc được bài tiết qua sữa mẹ có khả năng hấp thu và có hại cho sự tăng trưởng và phát triển của trẻ sơ sinh, nên cần thận trọng khi dùng VABYSMO cho phụ nữ đang cho con bú. Các lợi ích về phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ cần được xem xét cùng với nhu cầu cần dùng VABYSMO của người mẹ trên lâm sàng và bất cứ tác dụng phụ tiềm ẩn nào của VABYSMO trên trẻ bú mẹ.

2.7 SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁC QUẦN THỂ ĐẶC BIỆT

2.7.1 Sử dụng thuốc cho bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

2.7.2 Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Trong bốn nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn III, khoảng 60% (1.149 /1.929) bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị bằng VABYSMO $\geq$ 65 tuổi. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả hoặc độ an toàn của VABYSMO khi tuổi tăng lên trong các nghiên cứu này (*xem mục 2.2.1 Hướng dẫn đặc biệt về liều và 3.2.5 Dược động học trong các quần thể đặc biệt*).

2.7.3 Suy giảm chức năng thận

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (*xem mục 2.2.1 Hướng dẫn Liều Đặc biệt và 3.2.5 Dược động học trong các quần thể đặc biệt*).

2.7.4 Suy giảm chức năng gan

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được nghiên cứu (*xem mục 2.2.1 Hướng dẫn Liều Đặc biệt và 3.2.5 Dược động học trong các quần thể đặc biệt*).

2.8 TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

2.8.1 Các thử nghiệm lâm sàng

Tóm tắt các dữ liệu về độ an toàn

Tổng cộng có 3.213 bệnh nhân tạo thành quần thể đánh giá độ an toàn trong bốn nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn III trong 2 năm (1.926 bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO; 664 bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và 1.262 bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường).

Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất là viêm màng bồ đào (0,6%), viêm nội nhãn (0,5%), viêm dịch kính (0,3%), rách võng mạc (0,2%), bong võng mạc nguyên phát (0,1%) và đục thủy tinh thể do chấn thương (<0,1%).

Các phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất ở những bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO là đục thủy tinh thể (13%), xuất huyết kết mạc (8%), bong dịch kính (5%), tăng áp lực nội nhãn (4%), vỡ đục dịch kính (4%), đau mắt (3%) và rách biểu mô sắc tố võng mạc (chỉ gặp ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch) (3%).

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng

Dữ liệu về độ an toàn được mô tả dưới đây bao gồm tất cả các phản ứng có hại từ dữ liệu tổng hợp qua bốn nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn III trong các chỉ định thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm do đái tháo đường, với khả năng hợp lý về nguyên nhân liên quan đến quy trình tiêm hoặc sản phẩm thuốc.

Các phản ứng có hại được liệt kê theo phân nhóm cơ quan của hệ thống MedDRA và được xếp theo tần suất xuất hiện quy ước như sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$).

Bảng 1: Tóm tắt các phản ứng bất lợi xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO trong các thử nghiệm lâm sàng pha III

Các phản ứng bất lợi	VABYSMO N = 1.926	Phân loại tần suất
Rối loạn mắt		
Đục thủy tinh thể	12,7%	Rất phổ biến
Xuất huyết kết mạc	8,0%	Thường gặp
Bong dịch kính	4,8 %	Thường gặp
Tăng áp lực nội nhãn	4,2 %	Thường gặp
Vấn đục dịch kính	4,1 %	Thường gặp
Đau mắt	3,0 %	Thường gặp
Rách biểu mô sắc tố võng mạc (chỉ gặp ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch)	2,9%	Thường gặp
Tăng tiết nước mắt	1,1%	Thường gặp
Trầy xước giác mạc	1,1%	Thường gặp
Kích ứng mắt	1,0%	Thường gặp
Khó chịu ở mắt	0,9%	Ít gặp
Ngứa mắt	0,9%	Ít gặp
Xuất huyết mắt	0,8%	Ít gặp
Nhìn mờ	0,8%	Ít gặp
Giảm thị lực	0,7 %	Ít gặp
Viêm móng mắt	0,6 %	Ít gặp
Viêm màng bồ đào	0,6%	Ít gặp
Viêm nội nhãn	0,5%	Ít gặp
Cảm giác có dị vật	0,5%	Ít gặp
Xuất huyết thủy tinh thể	0,5%	Ít gặp
Viêm màng bồ đào trước	0,4%	Ít gặp
Viêm dịch kính	0,3%	Ít gặp
Xuất huyết kết mạc	0,3%	Ít gặp
Đau do thủ thuật	0,2%	Ít gặp
Rách võng mạc	0,2%	Ít gặp
Bong võng mạc nguyên phát	0,1%	Ít gặp
Giảm nhanh thị lực thoáng qua	< 0,1%	Hiếm gặp
Đục thủy tinh thể do chấn thương	< 0,1%	Hiếm gặp

Mô tả các phản ứng có hại của thuốc đã chọn từ các thử nghiệm lâm sàng

Về lý thuyết, có nguy cơ về các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch, bao gồm đột quy và nhồi máu cơ tim, sau khi sử dụng thuốc ức chế VEGF nội nhãn. Một tỷ lệ thấp các biến cố thuyên tắc huyết khối động mạch đã

được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với VABYSMO ở bệnh nhân bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường. Qua các chỉ định, không có sự khác biệt đáng chú ý được ghi nhận giữa các nhóm được điều trị bằng VABYSMO và thuốc đối chiếu.

Tính sinh miễn dịch

Có khả năng xảy ra phản ứng miễn dịch ở những bệnh nhân được điều trị bằng faricimab (xem mục 2.4). Sau khi dùng liều faricimab trong thời gian tới 112 tuần (nAMD) và 100 tuần (DME), các kháng thể kháng faricimab xuất hiện trong điều trị đã được phát hiện lần lượt ở khoảng 13,8% và 9,6% bệnh nhân mắc nAMD và DME, theo thứ tự tương ứng. Ý nghĩa lâm sàng của kháng thể kháng faricimab đối với sự an toàn vẫn chưa rõ ràng vào thời điểm này. Tỷ lệ viêm nội nhãn ở bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng faricimab là 12/98 (12,2%; nAMD) và 15/128 (11,7%; DME) và ở bệnh nhân âm tính với kháng thể kháng faricimab là 8/562 (1,4%; nAMD) và 5/1124 (0,4%; DME). Tỷ lệ mắc các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở mắt ở bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng faricimab là 6/98 (6,1%; nAMD) và 14/128 (10,9%; DME) và ở bệnh nhân âm tính với kháng thể kháng faricimab là 23/562 (4,1%; nAMD) và 45/1124 (4,0%; DME). Kháng thể kháng faricimab không liên quan đến tác động lên hiệu quả lâm sàng hoặc được động học toàn thân.

2.8.2 Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các trường hợp hiếm gặp về viêm mạch võng mạc và/hoặc viêm tắc mạch võng mạc được báo cáo tự phát sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Viêm mạch võng mạc và viêm tắc mạch võng mạc cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các liệu pháp tiêm nội nhãn (IVT) khác.

Các rối loạn về mắt: viêm mạch võng mạc, viêm tắc mạch võng mạc

2.9 QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều cao hơn liều được khuyến cáo chưa được nghiên cứu. Dùng quá liều với lượng tiêm lớn hơn khuyến cáo có thể gây tăng nhãn áp.

Trong trường hợp quá liều, cần theo dõi áp lực nội nhãn và bắt đầu điều trị phù hợp nếu bác sĩ điều trị cho là cần thiết.

2.10 TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG KHÁC CỦA TƯƠNG TÁC

Chưa có các nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc được thực hiện với VABYSMO.

3. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ VÀ TÁC DỤNG

3.1 ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc nhãn khoa/các thuốc rối loạn mạch máu nhãn khoa khác

Mã ATC: S01LA09

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Faricimab là một kháng thể immunoglobulin G1 (IgG1) nhân hóa đặc hiệu kép tác động thông qua việc ức chế hai con đường riêng biệt bằng cách trung hòa cả Ang-2 và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu A (VEGF-A).

Ang-2 gây ra sự bất ổn định mạch máu bằng cách thúc đẩy sự mất ổn định nội mô, mất tế bào ngoại mạch và sự sinh mạch bệnh lý, do đó làm tăng khả năng rò rỉ và viêm mạch máu. Chất này cũng làm các mạch máu nhạy cảm với hoạt tính của VEGF-A, dẫn đến nặng thêm tình trạng mất ổn định mạch máu. Tác dụng hiệp đồng của Ang-2 và VEGF-A làm tăng tính thấm thành mạch và kích thích tân sinh mạch.

Bằng cách ức chế kép Ang-2 và VEGF-A, faricimab làm giảm tính thấm thành mạch và sự viêm mạch, ức chế sự sinh mạch bệnh lý và phục hồi sự ổn định của mạch máu.

Dược lực học

Sự giảm trung vị nồng độ Ang-2 tự do và VEGF-A tự do trong mắt so với trước điều trị được ghi nhận từ ngày thứ 7 trở đi trong bốn nghiên cứu lâm sàng Pha III.

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (thể ướt)

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha III ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (TENAYA, LUCERNE), các tiêu chí về giải phẫu và hình ảnh được xác định trước, cùng với đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị, được sử dụng để quyết định điều trị tại thời điểm đánh giá bệnh (tuần 20 và tuần 24).

Giảm độ dày trung bình vùng võng mạc trung tâm (CST) được ghi nhận từ khi vào nghiên cứu đến tuần 48 với VABYSMO, và tương đương với mức giảm được ghi nhận với aflibercept. Mức giảm CST trung bình từ lần khám đầu tiên đến thời điểm đánh giá chính (trung bình ở tuần 40-48) là -137 μm và -137 μm đối với liều VABYSMO lên đến 16 tuần một lần (Q16W) so với -129 μm và -131 μm với aflibercept, lần lượt trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE, tương ứng. Điều này có nghĩa là mức giảm CST trung bình này được duy trì trong năm thứ 2.

Tác dụng của VABYSMO tương đương với tác dụng của aflibercept trong việc giảm dịch nội võng mạc (IRF), dịch dưới võng mạc (SRF) và bong biểu mô sắc tố (PED). Tại các lần khám đánh giá chính (tối thiểu-tối đa, tuần 40-48), tỷ lệ bệnh nhân ở nghiên cứu TENAYA và LUCERNE tương ứng không có IRF là: 76% -82% và 78% -85% ở nhóm dùng VABYSMO so với 74% -85% và 78% -84% ở nhóm dùng aflibercept; không có SRF: 70% -79% và 66% -78% ở nhóm dùng VABYSMO so với 66% -78% và 62% -76% ở nhóm dùng aflibercept; không có PED: 3% -8% và 3% -6% trong nhóm dùng VABYSMO so với 8% -10% và 7% -9% trong nhóm dùng aflibercept. Các mức giảm IRF, SRF và PED này được duy trì ở năm thứ 2 (tuần 104-108).

Vào tuần 48, có sự thay đổi tương đương về tổng diện tích tổn thương CNV (tân mạch hắc mạc) so với trước điều trị trên các nhóm điều trị (0,0 mm^2 và 0,4 mm^2 ở nhóm dùng VABYSMO so với 0,4 mm^2 và 1,0 mm^2 ở nhóm dùng aflibercept, tương ứng trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE). Có sự giảm tương đương về diện tích rò dịch CNV so với trước điều trị ở các nhóm (-3,8 mm^2 và -3,2 mm^2 ở nhóm dùng VABYSMO và -3,0 mm^2 và -2,2 mm^2 ở nhóm dùng aflibercept, tương ứng trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE).

Phù hoàng điểm do đái tháo đường

Trong các nghiên cứu pha III ở bệnh nhân DME (YOSEMITE và RHINE), các thông số giải phẫu liên quan đến phù hoàng điểm là một phần của đánh giá mức độ bệnh để quyết định điều trị.

Mức giảm CST trung bình so với trước điều trị lớn hơn về số học ở những bệnh nhân được điều trị bằng

VABYSMO 8 tuần một lần (Q8W) và VABYSMO với liều điều chỉnh lên đến 16 tuần một lần (Q16W) so với aflibercept Q8W từ tuần thứ 4 đến tuần thứ 100 ở cả nghiên cứu YOSEMITE và RHINE. Tỷ lệ bệnh nhân ở cả hai nhóm dùng VABYSMO đạt được trạng thái hết IRF và hết DME (được định nghĩa là đạt CST dưới 325 μ m) khi được đo trên máy chụp cắt lớp võng mạc với phổ tần số ánh sáng (SD-OCT) theo thời gian trong cả hai nghiên cứu, so với nhóm dùng aflibercept. Mức giảm SRF trên cả hai nhóm điều trị bằng VABYSMO tương đương với aflibercept theo thời gian trong cả hai nghiên cứu.

Mức giảm trung bình CST từ lần khám đầu tiên đến các thời điểm đánh giá chính (trung bình ở tuần 48-56) lần lượt là 207 μ m và 197 μ m ở bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO Q8W và VABYSMO liều hiệu chỉnh lên đến Q16W so với 170 μ m ở bệnh nhân dùng aflibercept Q8W trong nghiên cứu YOSEMITE ; các kết quả lần lượt là 196 μ m, 188 μ m và 170 μ m trong nghiên cứu RHINE. Tỷ lệ giảm CST trung bình này được duy trì trong suốt năm thứ 2. Tỷ lệ bệnh nhân không có DME tại các lần đánh giá chính (tối thiểu-tối đa, tuần 48-56) là 77%-87% và 80%-82% ở bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO Q8W và VABYSMO liều hiệu chỉnh lên đến Q16W, so với 64%-71% ở bệnh nhân điều trị bằng aflibercept Q8W trong nghiên cứu YOSEMITE; kết quả lần lượt là 85%-90%, 83%-87% và 71%-77% trong nghiên cứu RHINE. Các kết quả này được duy trì trong suốt năm thứ 2.

Ở tuần thứ 16, tỷ lệ bệnh nhân hết IRF cao hơn về mặt số học ở những bệnh nhân dùng VABYSMO Q8W hoặc VABYSMO liều hiệu chỉnh Q16W so với liều aflibercept Q8W trong cả hai nghiên cứu (YOSEMITE: 16% và 22% so với 13%; RHINE: 20 % và 20% so với 13%). Tỷ lệ bệnh nhân hết IRF ở lần đánh giá chính (tối thiểu-tối đa, tuần 48-56) là 42%-48% và 34%-43% ở những bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO Q8W và VABYSMO liều hiệu chỉnh đến Q16W, so với đến 22%-25% ở bệnh nhân dùng aflibercept Q8W trong nghiên cứu YOSEMITE; kết quả lần lượt là 39%-43%, 33%-41% và 23%-29% trong nghiên cứu RHINE.

3.1.2 Các nghiên cứu lâm sàng/Hiệu quả

Điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO (faricimab) được đánh giá trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng – chất đối chứng có hoạt tính ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch, nghiên cứu TENAYA (NCT03823287) và nghiên cứu LUCERNE (NCT03823300). Tổng cộng có 1.329 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu này với 1.135 (85%) bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu cho đến hết tuần 112. Tổng cộng có 1.326 bệnh nhân nhận được ít nhất một liều (664 với VABYSMO). Tuổi bệnh nhân dao động từ 50 đến 99 với tuổi trung bình là 75,9 tuổi.

Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1 vào một trong hai nhóm điều trị:

- VABYSMO 6 mg lên đến Q16W sau khi dùng bốn liều ban đầu mỗi tháng
- Aflibercept 2 mg Q8W sau khi dùng ba liều ban đầu mỗi tháng

Sau bốn liều đầu tiên hàng tháng (tuần 0, 4, 8 và 12), bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng VABYSMO với liều mỗi 16 tuần (Q16W), mỗi 12 tuần (Q12W) hoặc mỗi 8 tuần (Q8W) dựa trên đánh giá mức độ bệnh ở tuần 20 và 24, sử dụng các tiêu chí về hình ảnh và giải phẫu được xác định trước cũng như đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị. Bệnh nhân duy trì các khoảng thời gian dùng thuốc cố định này cho đến tuần 60 mà không cần điều trị bổ sung. Từ tuần 60 trở đi, bệnh nhân trong nhóm dùng VABYSMO đã chuyển sang chế độ dùng thuốc có thể chỉnh liều, trong đó khoảng thời gian dùng thuốc có thể được tăng lên đến 4 tuần (lên đến Q16W) hoặc có thể giảm xuống còn 8 tuần (lên đến Q8W) dựa trên đánh giá khách quan tự động về các tiêu chí tiến triển của bệnh về hình ảnh và giải phẫu được chỉ định trước. Bệnh nhân trong nhóm dùng aflibercept vẫn sử dụng liều Q8W trong suốt thời gian nghiên cứu. Cả hai nghiên cứu đều kéo dài 112 tuần.

Tiêu chí đánh giá hiệu quả chính là sự thay đổi so với trước điều trị về thị lực chỉnh kính tối ưu (BCVA) dựa trên mức trung bình ở các tuần 40, 44 và 48, được đo bằng thang điểm chữ cái của nghiên cứu Điều trị sớm bệnh lý võng mạc đáy tháo đường (ETDRS). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân điều trị bằng VABYSMO đến Q16W có sự thay đổi trung bình tương đương so với trước điều trị về BCVA, tương tự bệnh nhân điều trị bằng aflibercept Q8W ở năm 1. Mức tăng thị lực có ý nghĩa so với ban đầu được thấy trong suốt tuần thứ 112 ở cả hai nhóm điều trị. Kết quả chi tiết của cả hai nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 2, Hình 1 và Hình 2 dưới đây.

Tỷ lệ bệnh nhân ở mỗi khoảng thời gian điều trị khác nhau ở tuần 48 trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE, tương ứng là:

- Q16W: 46%, 45%
- Q12W: 34%, 33%
- Q8W: 20%, 22%

Tỷ lệ bệnh nhân ở mỗi khoảng thời gian điều trị khác nhau ở tuần 112 ở TENAYA và LUCERNE, tương ứng là:

- Q16W: 59%, 67%
- Q12W: 15%, 14%
- Q8W: 26%, 19%

Bảng 2: Kết quả về hiệu quả tại các lần đánh giá tiêu chí chính^a và ở Năm 2^b trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE

Kết quả về hiệu quả	TENAYA				LUCERNE			
	Năm 1		Năm 2		Năm 1		Năm 2	
	VABYSMO đến Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	VABYSM O đến Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	VABYSMO đến Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	VABYSM O đến Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Thay đổi trung bình BCVA đo bởi điểm chữ ETDRS so với trước điều trị (khoảng tin cậy 95%)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Khác biệt về LS trung bình (khoảng tin cậy 95%)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)		0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ≥ 15 ký tự so với trước điều trị (tỷ lệ theo trọng số CMH, khoảng tin cậy 95%)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%, 27,2%)	16,9% (12,7%, 21,1%)	20,2% (15,9%; 24,6%)	22,2% (17,7%; 26,8%)	22,4% (17,8%, 27,1%)	21,3% (16,8%, 25,9%)
Sự khác biệt tỷ lệ theo trọng số CMH % (khoảng tin cậy 95%)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%, 11,9%)		-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Tỷ lệ bệnh nhân tránh được mất ≥ 15 ký tự so với trước điều trị (tỷ lệ theo trọng số CMH, khoảng tin cậy 95%)	95,4% (93,0%; 97,7%)	94,1% (91,5%; 96,7 %)	92,1% (89,1%, 95,1%)	88,6% (85,1%, 92,2%)	95,8% (93,6%; 98,0%)	97,3% (95,5%; 99,1%)	92,9% (90,1%, 95,8%)	93,2% (90,2%, 96,2%)
Sự khác biệt được đánh giá bằng tỷ lệ theo trọng số CMH % (khoảng tin cậy 95%)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%, 8,1%)		-1,5% (-4,4%, 1,3%)		-0,2% (-4,4%, 3,9%)	

^a Trung bình ở các tuần 40, 44 và 48

^b Trung bình ở các tuần 104, 108 và 112

BCVA: thị lực chỉnh kính tối ưu

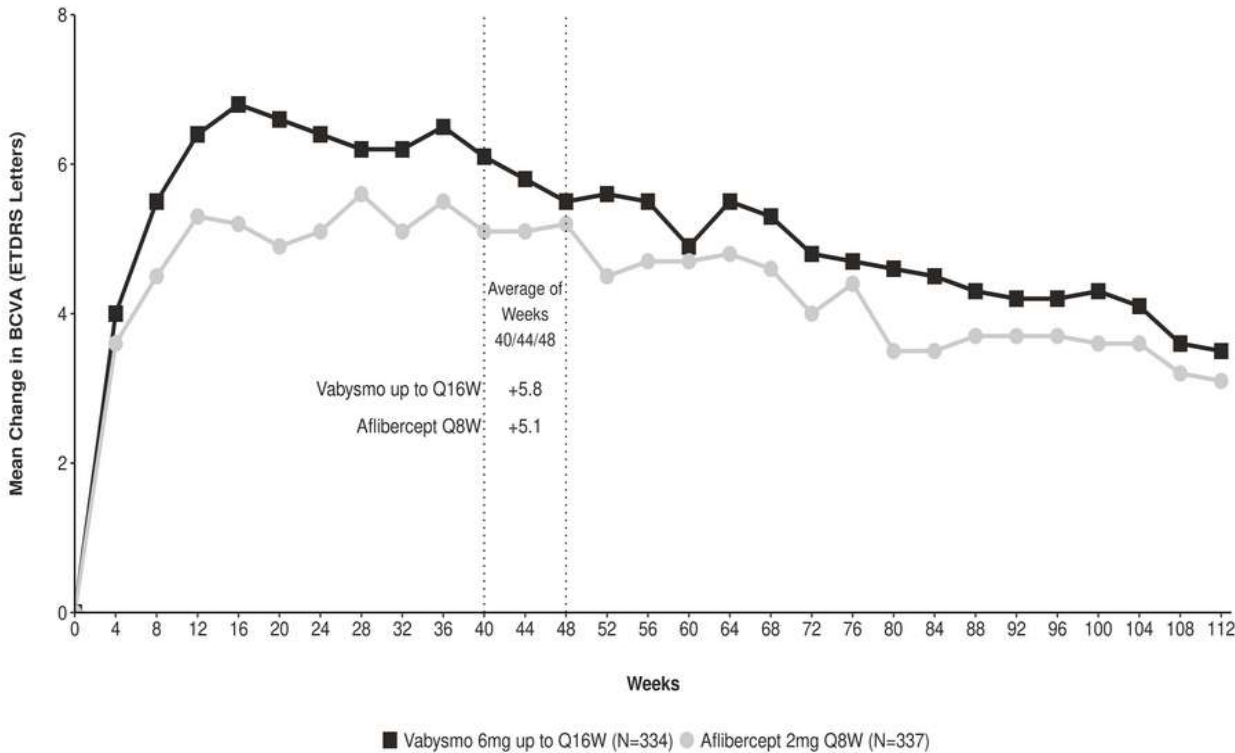
ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): Nghiên cứu điều trị sớm bệnh lý võng mạc do đái tháo đường

CI: Khoảng tin cậy

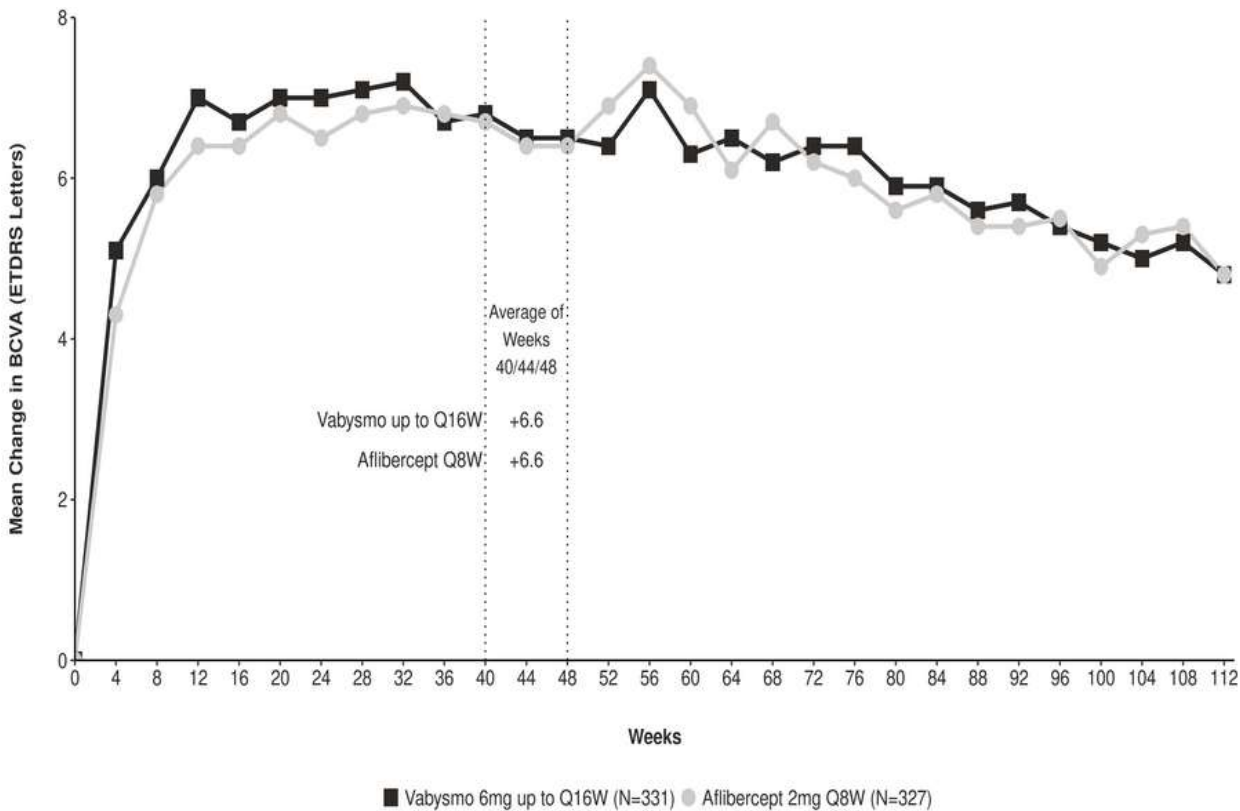
LS: Bình phương tối thiểu

CMH: phương pháp Cochran–Mantel–Haenszel; phép kiểm thống kê để ước tính về mối liên quan với kết quả nhị phân và được sử dụng để đánh giá các biến phân loại.

Hình 1: Thay đổi trung bình về thị lực từ trước khi điều trị đến tuần 112 trong nghiên cứu TENAYA



Hình 2: Thay đổi trung bình về thị lực từ trước khi điều trị đến tuần 112 trong nghiên cứu LUCERNE



Trong cả nghiên cứu TENAYA và LUCERNE, những cải thiện so với trước điều trị về BCVA và CST ở tuần 60 là tương đương giữa hai nhóm điều trị và phù hợp với những cải thiện đã được ghi nhận ở tuần 48.

Ở tuần 60, 46% bệnh nhân trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE có khoảng thời gian giữa hai lần dùng thuốc là Q16W. Trong số này, 69% bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu duy trì Q16W đến tuần 112 mà không giảm khoảng cách liều.

Ở tuần 60, 80% và 78% bệnh nhân tương ứng trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE có khoảng thời gian $\geq$ Q12W (Q16W hoặc Q12W). Trong số này, lần lượt có 67% và 75% bệnh nhân, duy trì khoảng thời gian $\geq$ Q12W cho đến Tuần 112 mà không giảm khoảng thời gian dưới Q12W.

Ở tuần thứ 60, 33% bệnh nhân ở nghiên cứu TENAYA và LUCERNE có khoảng thời gian Q12W. Trong số này, 3,2% và 0% bệnh nhân tương ứng ở nghiên cứu TENAYA và LUCERNE, tương ứng duy trì Q12W đến tuần 112.

Ở tuần thứ 60, 20% và 22% bệnh nhân tương ứng ở nghiên cứu TENAYA và LUCERNE có khoảng thời gian Q8W. Trong số này, lần lượt có 34% và 30% bệnh nhân ở nghiên cứu TENAYA và LUCERNE, duy trì liều pháp Q8W cho đến tuần 112.

Kết quả về hiệu quả trong tất cả các phân nhóm có thể đánh giá (ví dụ: tuổi, giới tính, chủng tộc, thị lực trước điều trị, loại tổn thương, kích thước tổn thương) trong mỗi nghiên cứu và trong phân tích tổng hợp, phù hợp với kết quả trong cả quần thể.

Trong cả hai nghiên cứu, nghiên cứu VABYSMO lên đến Q16W đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng từ trước điều trị đến tuần 48 về điểm tổng hợp trong Bảng câu hỏi chức năng thị giác của Viện Nhân khoa Quốc gia (NEI VFQ-25) tương đương với aflibercept Q8W. Bệnh nhân trong nhóm dùng VABYSMO trong nghiên cứu TENAYA và LUCERNE đã đạt được sự cải thiện ≥ 4 điểm so với ban đầu trong điểm tổng hợp NEI VFQ -25 ở tuần 48.

Điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO là chất có hoạt tính được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng trong 2 năm (YOSEMITE và RHINE) ở bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường. Tổng cộng 1.891 bệnh nhân tham gia vào hai nghiên cứu với 1.622 (86%) bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu cho đến tuần 100. Tổng cộng 1.887 bệnh nhân được điều trị với ít nhất một liều cho đến tuần 56 (1.262 với VABYSMO). Tuổi bệnh nhân dao động từ 24 đến 91 với tuổi trung bình là 62,2 tuổi. Toàn bộ quần thể bao gồm cả bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc ức chế VEGF (78%) và bệnh nhân đã được điều trị bằng thuốc ức chế VEGF trước khi tham gia nghiên cứu (22%). Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1: 1 vào một trong ba phác đồ điều trị:

- VABYSMO 6 mg Q8W sau 6 liều đầu tiên hàng tháng.
- VABYSMO 6 mg lên đến Q16W liều lượng có thể điều chỉnh được dùng trong các khoảng thời gian 4, 8, 12 hoặc 16 tuần sau 4 liều đầu tiên hàng tháng.
- Aflibercept 2 mg Q8W sau 5 liều đầu tiên hàng tháng.

Trong nhóm dùng thuốc liều có thể hiệu chỉnh Q16W, khoảng thời gian dùng thuốc có thể được tăng lên trong 4 tuần hoặc có thể giảm theo từng bước 4 hoặc 8 tuần dựa trên đánh giá khách quan được tự động hóa về các tiêu chí giải phẫu bệnh và thị lực được xác định trước.

Cả hai nghiên cứu đều chứng minh tính hiệu quả theo tiêu chí đánh giá chính, được định nghĩa là sự thay đổi so với trước điều trị về BCVA ở năm 1 (trung bình của lần khám ở tuần 48, 52 và 56) được đo bằng Điểm chữ cái ETDRS. Trong cả hai nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị bằng VABYSMO lên đến Q16W có mức thay đổi trung bình tương đương so với trước điều trị về BCVA, tương tự bệnh nhân được điều trị bằng aflibercept Q8W ở năm 1, và mức tăng thị lực này được duy trì qua năm 2. Kết quả chi tiết của cả hai nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3, Hình 3 và Hình 4 bên dưới.

Sau 4 liều ban đầu hàng tháng, bệnh nhân trong nhóm dùng VABYSMO liều điều chỉnh lên đến Q16W có thể nhận được từ tối thiểu 6 đến tối đa 21 lần tiêm cho đến hết tuần 96. Ở tuần 52, 74% và 71% bệnh nhân trong nhóm dùng VABYSMO có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W đạt được khoảng liều Q16W hoặc Q12W tương ứng trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE, (53% và 51% với liều Q16W, 21% và 20% với liều Q12W). Trong số những bệnh nhân này, 75% và 84% duy trì dùng liều $\geq$ Q12W mà không giảm khoảng thời gian dưới Q12W đến tuần 96; trong số bệnh nhân dùng Q16W ở tuần 52, 70% và 82% bệnh nhân duy trì liều Q16W mà không giảm khoảng thời gian dùng thuốc cho đến tuần 96 lần lượt trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE. Vào tuần 96, 78% bệnh nhân trong nhóm hiệu chỉnh liều VABYSMO đến Q16W đạt được khoảng cách dùng thuốc Q16W hoặc Q12W trong cả hai nghiên cứu (60% và 64% dùng Q16W, 18% và 14% dùng Q12W). Có 4% và 6% bệnh nhân kéo dài đến Q8W và duy trì khoảng thời gian dùng thuốc $\leq$ Q8W cho đến tuần 96; 3% và 5% chỉ nhận được liều Q4W tương ứng trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE đến tuần 96.

Kết quả chi tiết từ các phân tích của nghiên cứu YOSEMITE và RHINE được liệt kê trong Bảng 3, Hình 3 và Hình 4 bên dưới.

Bảng 3: Kết quả về hiệu quả tại các lần đánh giá chính vào năm 1^a và năm 2^b trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE

Kết quả về hiệu quả	YOSEMITE						RHINE					
	Năm 1			Năm 2			Năm 1			Năm 2		
	VABYS MO Q8W N = 315	VABYS MO liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W N = 313	Afliberce pt Q8W N = 312	VABYS MO Q8W N = 262	VABYS MO liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W N = 270	Afliberce pt Q8W N = 259	VABYS MO Q8W N = 317	VABYS MO liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W N = 319	Afliberce pt Q8W N = 315	VABYS MO Q8W N = 259	VABYS MO liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W N = 282	Afliberce pt Q8W N = 254
Thay đổi trung bình BCVA đo bởi điểm chữ ETDRS so với trước điều trị (khoảng tin cậy 97.5% năm 1 và 95% năm 2)	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	10.7 (9.4, 12.1)	10.7 (9.4, 12.1)	11.4 (10.0, 12.7)	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	10.9 (9.5, 12.3)	10.1 (8.7, 11.5)	9.4 (7.9, 10.8)
Khác biệt về LS trung bình (khoảng tin cậy 97.5% năm 1 và 95% năm 2)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 (-2.6, 1.2)	-0.7 (-2.5, 1.2)		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 (-0.5, 3.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	
Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ≥ 15 ký tự so với trước điều trị về BCVA ((tỷ lệ theo trọng số CMH, khoảng tin cậy 95% năm 1 và năm 2)	29.2% (23.9%, 34.5%)	35.5% (30.1%, 40.9%)	31.8% (26.6%, 37.0%)	37.2% (31.4%, 42.9%)	38.2% (32.8%, 43.7%)	37.4% (31.7%, 43.0%)	33.8% (28.4%, 39.2%)	28.5% (23.6%, 33.3%)	30.3% (25.0%, 35.5%)	39.8% (34.0%, 45.6%)	31.1% (26.1%, 36.1%)	39.0% (33.2%, 44.8%)
Sự khác biệt được đánh giá bằng % theo trọng số CMH (khoảng tin cậy 95% năm 1 và năm 2)	-2.6% (-10.0%, 4.9%)	3.5% (-4.0%, 11.1%)		-0.2% (-8.2%, 7.8%)	0.2% (-7.6%, 8.1%)		3.5% (-4.0%, 11.1%)	-2.0% (-9.1%, 5.2%)		0.8% (-7.4%, 9.0%)	-8% (-15.7%, -0.3%)	
Tỷ lệ bệnh nhân tránh mất ít nhất 15 ký tự với BCVA so với trước điều trị (tỷ lệ theo trọng số CMH, khoảng tin cậy 95% năm 1 và năm 2)	98.1% (96.5%, 99.7%)	98.6% (97.2%, 100.0%)	98.9% (97.6%, 100.0%)	97.6% (95.7%, 99.5%)	97.8% (96.1%, 99.5%)	98.0% (96.2%, 99.7%)	98.9% (97.6%, 100.0%)	98.7% (97.4%, 100.0%)	98.6% (97.2%, 99.9%)	96.6% (94.4%, 98.8%)	96.8% (94.8%, 98.9%)	97.6% (95.7%, 99.5%)

Sự khác biệt được đánh giá bằng % theo trọng số CMH (khoảng tin cậy 95% năm 1 và năm 2)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	-0.3% (-2.2%, 1.5%)		-0.4% (-2.9%, 2.2%)	-0.2% (-2.6%, 2.2%)		0.3% (-1.6%, 2.1%)	0.0% (-1.8%, 1.9%)		-1.0% (-3.9%, 1.9%)	-0.7% (-3.5%, 2.0%)	
---	------------------------	------------------------	--	------------------------	------------------------	--	-----------------------	-----------------------	--	------------------------	------------------------	--

^aTrung bình ở các tuần 48, 52, 56, ^bTrung bình ở các tuần 92, 96, 100

BCVA: Thị lực chính kính tối ưu

ETDRS: Nghiên cứu điều trị sớm bệnh lý võng mạc do đái tháo đường

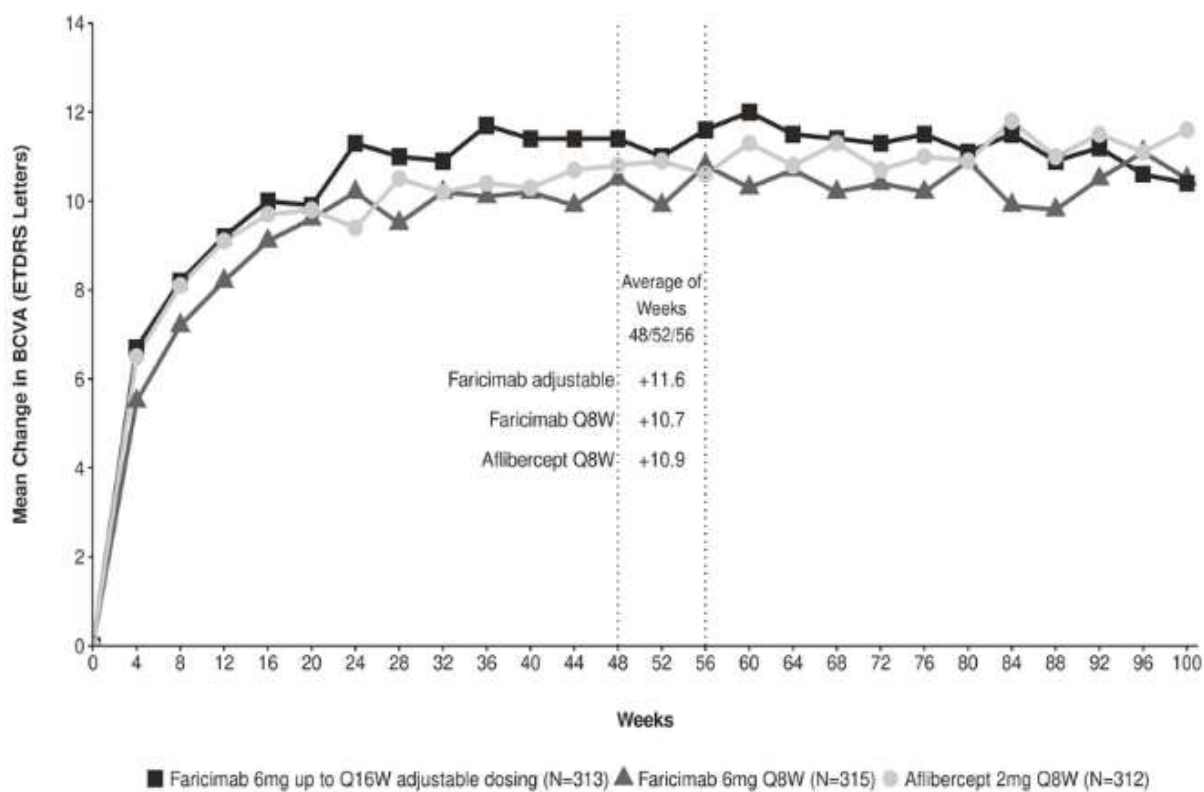
CI: Khoảng tin cậy

LS: Bình phương tối thiểu

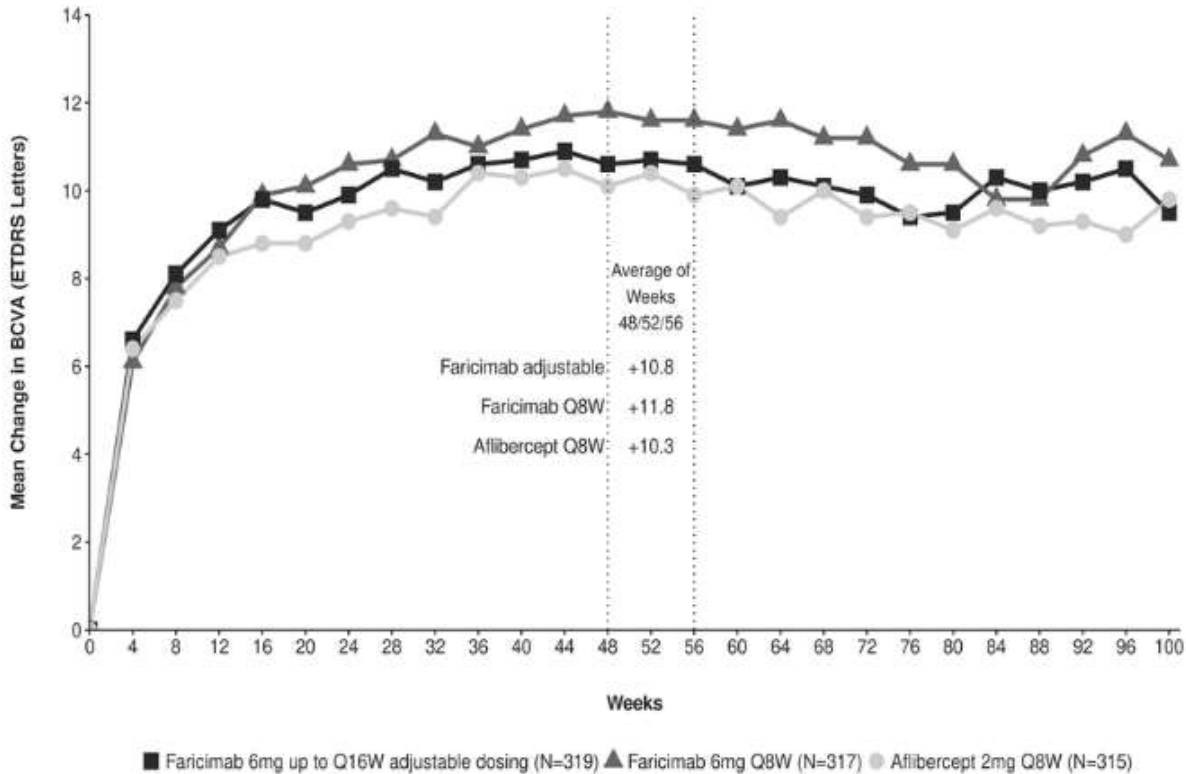
CMH: phương pháp Cochran–Mantel–Haenszel; phép kiểm thống kê để ước tính về mối liên quan với kết quả nhị phân và được sử dụng để đánh giá các biến phân loại.

Chú ý: % theo trọng số CMH cho nhóm aflibercept để so sánh VABYSMO Q8W so với aflibercept, tuy nhiên % trọng số CMH tương ứng cho VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều so với aflibercept tương tự như trình bày ở trên.

Hình 3: Thay đổi trung bình về từ trước điều trị đến năm 2 (tuần 100) trong nghiên cứu YOSEMITE



Hình 4: Thay đổi trung bình về thị lực từ trước điều trị đến năm 2 (tuần 100) trong nghiên cứu RHINE



Kết quả về hiệu quả ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc kháng VEGF trước khi tham gia nghiên cứu và ở tất cả các phân nhóm khác có thể đánh giá khác (ví dụ: theo tuổi, giới tính, chủng tộc, HbA1c trước điều trị, thị lực trước điều trị) trong mỗi nghiên cứu phù hợp với kết quả trong toàn bộ quần thể.

Qua các nghiên cứu, VABYSMO liều Q8W và liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W cho thấy sự cải thiện về tiêu chí hiệu quả được xác định trước về sự thay đổi trung bình điểm tổng hợp trong Bảng câu hỏi chức năng thị giác từ trước điều trị đến tuần 52, tương đương với aflibercept Q8W và vượt ngưỡng 4 điểm. VABYSMO Q8W và liều có thể hiệu chỉnh lên đến Q16W cũng cho thấy cải thiện có ý nghĩa lâm sàng về tiêu chí hiệu quả được xác định trước về sự thay đổi ở tuần 52 so với trước điều trị về các hoạt động gần, hoạt động xa và điểm lái xe trong bảng NEI VFQ-25, tương đương với aflibercept Q8W. Các thay đổi này tương ứng với mức độ đạt được 15 ký tự trong BCVA. Tỷ lệ bệnh nhân đạt cải thiện có ý nghĩa lâm sàng ≥ 4 điểm từ trước điều trị đến tuần 52 trong điểm tổng hợp NEI VFQ-25, một tiêu chí đánh giá hiệu quả được chỉ định trước, là tương đương trong các nhóm điều trị bằng VABYSMO Q8W, VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W và aflibercept Q8W. Kết quả này được duy trì ở tuần thứ 100.

Một kết quả bổ sung khác về hiệu quả trong các nghiên cứu DME là sự thay đổi về thang điểm mức độ nghiêm trọng của bệnh lý võng mạc do đái tháo đường trong- Nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS-DRSS) từ trước khi điều trị cho đến tuần 52. Trong số 1.891 bệnh nhân tham gia nghiên cứu YOSEMITE và RHINE, lần lượt có 708 và 720 bệnh nhân có thể đánh giá được về tiêu chí bệnh lý võng mạc do đái tháo đường.

Điểm ETDRS-DRSS dao động từ 10 đến 71 tại thời điểm trước điều trị.

Đa số bệnh nhân, khoảng 60%, có bệnh lý võng mạch đái tháo đường (DR) không tăng sinh từ trung bình đến nặng (DRSS 43/47/53) tại thời điểm trước điều trị.

Ở tuần thứ 52, tỷ lệ bệnh nhân cải thiện ≥ 2 bước trên thang ETDRS-DRSS là 43% đến 46% ở nhóm VABYSMO Q8W và VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W trong cả hai nghiên cứu, so với 36% và 47% ở nhóm dùng aflibercept Q8W tương ứng trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE. Kết quả ở tuần 96 là 43% đến 54% ở nhóm dùng VABYSMO Q8W và VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W trong cả hai nghiên cứu, so với 42% và 44% ở nhóm dùng aflibercept Q8W tương ứng trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE.

Kết quả tương đương giữa các nhóm điều trị được ghi nhận trong cả hai nghiên cứu về tỷ lệ bệnh nhân cải thiện 3 bước trên ETDRS-DRSS ở tuần 52 so với trước điều trị và những kết quả này được duy trì ở tuần 96.

Kết quả từ các phân tích cải thiện ETDRS-DRSS ≥ 2 bước và ≥ 3 bước ở tuần 52 và ở tuần 96 so với trước điều trị được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây. Tỷ lệ bệnh nhân có sự cải thiện ≥ 2 bước đối với ETDRS-DRSS tại thời điểm trước điều trị, tuần 16, tuần 52 và tuần 96 được thể hiện trong Hình 5 và 6 dưới đây.

Bảng 4: Tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức độ cải thiện ≥ 2 bước và ≥ 3 bước so với trước điều trị về điểm ETDRS-DRSS ở tuần 52 và ở tuần 96 trong nghiên cứu YOSEMITE và RHINE (quần thể bệnh lý võng mạc do đái tháo đường có thể đánh giá được)

	YOSEMITE						RHINE					
	52 Tuần			96 Tuần			52 Tuần			96 Tuần		
	VABYSMO Q8W n = 237	VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	VABYSMO Q8W n = 220	VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221	VABYSMO Q8W n = 231	VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	VABYSMO Q8W n = 214	VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện ≥ 2 bước trên thang ETDRS-DRSS so với trước điều trị (tỷ lệ theo trọng số CMH)	46.0%	42.5%	35.8%	51.4%	42.8%	42.2%	44.2%	43.7%	46.8%	53.5%	44.3%	43.8%
Sự khác biệt được đánh giá (97.5% CI năm 1, 95% CI năm 2)	10.2% (0.3%, 20.0%)	6.1% (-3.6%, 15.8%)		9.1% (0.0%, 18.2%)	0.0% (-8.9%, 8.9%)		-2.6% (-12.6%, 7.4%)	-3.5% (-13.4%, 6.3%)		9.7% (0.4%, 19.1%)	0.3% (-8.9%, 9.5%)	
Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện ≥ 3 bước trên thang ETDRS-DRSS so với trước điều trị (tỷ lệ theo trọng số CMH)	16.8%	15.5%	14.7%	22.4%	14.6%	20.9%	16.7%	18.9%	19.4%	25.1%	19.3%	21.8%
Sự khác biệt được đánh giá (95% CI năm 1 và năm 2)	2.1% (-4.3%, 8.6%)	0.6% (-5.8%, 6.9%)		1.5% (-6.0%, 9.0%)	-6.7% (-13.6%, 0.1%)		-0.2% (-5.8%, 5.3%)	-1.1% (-8.0%, 5.9%)		3.3% (-4.6%, 11.3%)	-2.7% (-10.2%, 4.8%)	

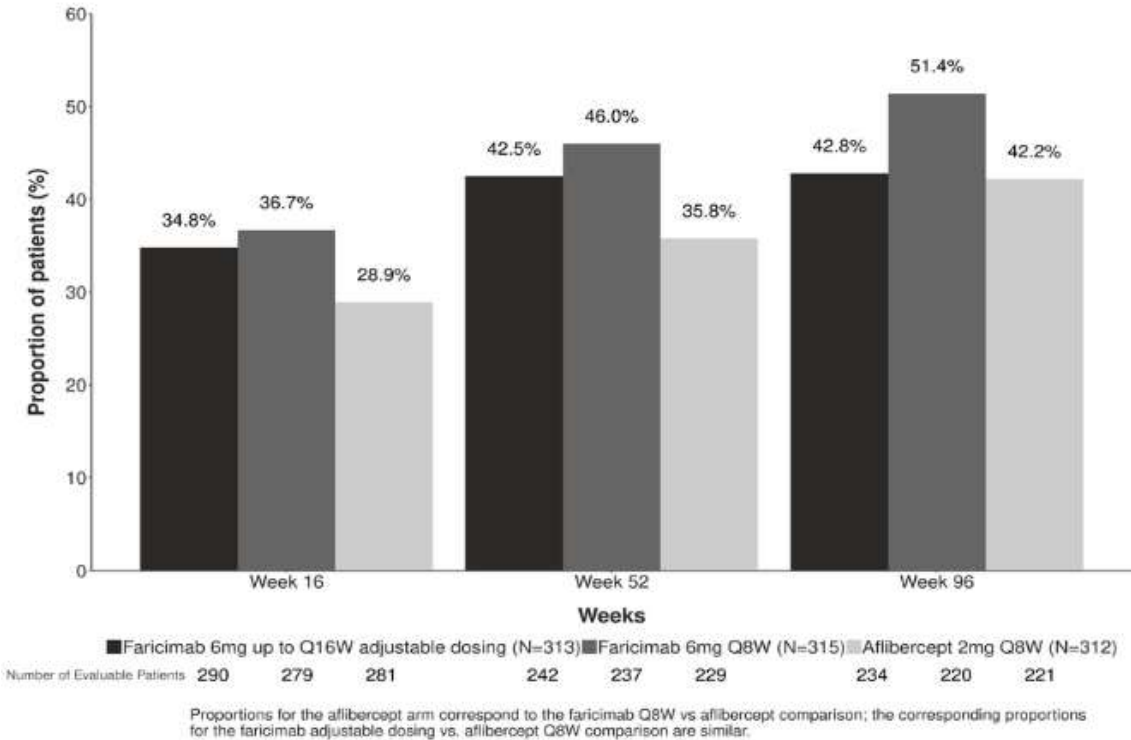
ETDRS-DRSS: Thang điểm mức độ nghiêm trọng bệnh lý võng mạc do đái tháo đường- Nghiên cứu điều trị sớm bệnh lý võng mạc do đái tháo đường

CMH: phương pháp Cochran–Mantel–Haenszel; phép kiểm thống kê để ước tính về mối liên quan với kết quả nhị phân và được sử dụng để đánh giá các biến phân loại..

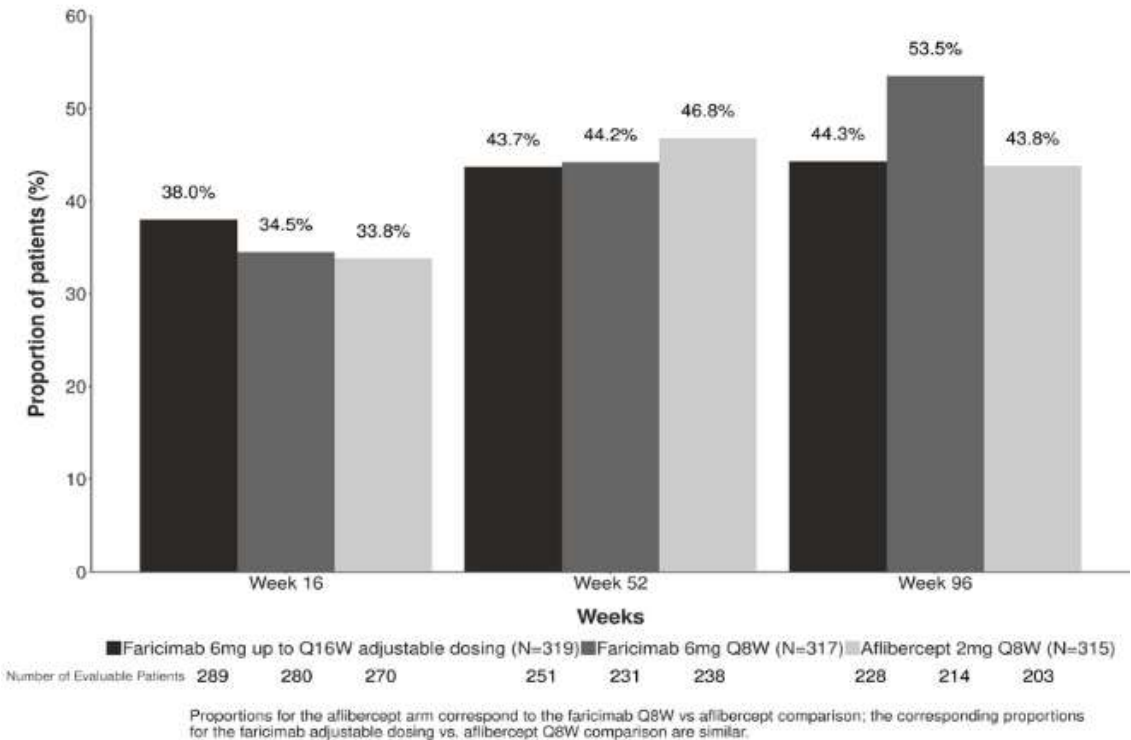
CI: Khoảng tin cậy

Chú ý:% theo trọng số CMH cho nhóm aflibercept để so sánh VABYSMO Q8W so với aflibercept, tuy nhiên% trọng số CMH tương ứng cho VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều so với aflibercept tương tự như trình bày ở trên.

Hình 5: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện được ≥ 2 bước so với trước điều trị trên thang điểm ETDRS-DRSS ở tuần 16, tuần 52 và ở tuần 96 so với trước điều trị trong nghiên cứu YOSEMITE



Hình 6: Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện được ≥ 2 bước trên thang điểm ETDRS-DRSS ở tuần 16, tuần 52 và ở tuần 96 so với trước điều trị trong nghiên cứu RHINE



Tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý võng mạc do đái tháo đường (DR) tăng sinh mới (được xác định bởi ETDRS-DRSS 61 hoặc nghiêm trọng hơn) từ trước điều trị đến tuần 96 là tương đương giữa các nhóm VABYSMO Q8W, VABYSMO có thể hiệu chỉnh liều lên đến Q16W với nhóm dùng aflibercept Q8W trong cả nghiên cứu YOSEMITE và RHINE. Hầu như không có bệnh nhân nào phải phẫu thuật cắt dịch kính (0 đến 4 cho mỗi nhóm) hoặc quang đông toàn bộ võng mạc (PRP) (1 đến 2 cho mỗi nhóm) trong suốt thời gian hai năm của nghiên cứu.

Hiệu quả điều trị DR trong phân nhóm bệnh nhân chưa sử dụng anti VEGF trước khi tham gia nghiên cứu tương đương với hiệu quả được ghi nhận trong toàn bộ quần thể DR có thể đánh giá được. Hiệu quả điều trị trong các phân nhóm có thể đánh giá được (ví dụ: theo tuổi, giới tính, chủng tộc, HbA1c trước điều trị và thị lực trước điều trị) trong mỗi nghiên cứu nhìn chung phù hợp với kết quả của quần thể chung.

Hiệu quả điều trị trong các phân nhóm theo mức độ nghiêm trọng của DR trước điều trị là khác nhau và cho thấy sự cải thiện DRSS ≥ 2 bước đạt được cao nhất ở những bệnh nhân DR mức độ trung bình và nặng không tăng sinh và DR tăng sinh (DRSS > 53) ở tuần 96 so với ban đầu lần lượt là 79,5% và 69,8% ở nhánh faricimab Q8W và faricimab PTI; kết quả là 22,2% và 15,0% ở bệnh nhân DR mức độ nhẹ và trung bình không tăng sinh (DRSS < 47), và 93,3% và 87,2% ở bệnh nhân DR mức độ trung bình và nặng không tăng sinh (DRSS 47-53). Những kết quả này tương đương giữa các nhóm nghiên cứu, và tương đương trong toàn bộ quần thể và quần thể chưa được điều trị bằng thuốc kháng VEGF.

3.1.3 Tính sinh miễn dịch

Kết quả thử nghiệm tính sinh miễn dịch phụ thuộc nhiều vào một số yếu tố bao gồm độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm, phương pháp xét nghiệm, cách xử lý mẫu, thời điểm lấy mẫu, thuốc dùng đồng thời và bệnh lý có từ trước. Vì những lý do này, việc so sánh tỷ lệ kháng thể đối với VABYSMO với tỷ lệ kháng thể đối với các sản phẩm khác có thể bị sai lệch.

Trong các nghiên cứu thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm đái tháo đường, tỷ lệ sinh kháng thể kháng faricimab trước khi điều trị lần lượt khoảng 1,8% và 0,8%. Sau khi bắt đầu dùng thuốc, các kháng thể kháng faricimab đã được phát hiện ở khoảng 13,8% và 9,6% tương ứng trên bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm đái tháo đường, được điều trị bằng VABYSMO trong các nghiên cứu và trên các nhóm điều trị. Tương tự các protein trị liệu, VABYSMO có khả năng sinh miễn dịch.

3.2 ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

3.2.1 Hấp thu

VABYSMO được dùng tiêm nội nhãn (IVT) để tạo ra các tác dụng cục bộ trong mắt. Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện với các đường dùng khác.

Dựa trên phân tích dược động học quần thể (bao gồm thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm đái tháo đường N = 2.246), nồng độ faricimab tự do tối đa (không liên kết với VEGF-A và Ang-2) (Cmax) được ước tính đạt được sau khoảng 2 ngày dùng thuốc. Cmax trung bình ($\pm$ SD) huyết tương được ước tính là 0,23 (0,07) $\mu\text{g} / \text{mL}$ và 0,22 (0,07) $\mu\text{g} / \text{mL}$ tương ứng ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và phù hoàng điểm đái tháo đường. Sau khi dùng lặp lại, nồng độ đáy trung bình của faricimab tự do trong huyết tương được dự đoán là 0,002-0,003 $\mu\text{g} / \text{mL}$ đối với liều Q8W.

Faricimab thể hiện các đặc tính dược động học tỷ lệ với liều (dựa trên Cmax và AUC) trong phạm vi liều 0,5 mg-6 mg. Không có sự tích lũy faricimab rõ ràng trong dịch kính hoặc trong huyết tương sau khi dùng thuốc hàng tháng.

3.2.2 Phân bố

Nồng độ faricimab tự do tối đa trong huyết tương được dự đoán thấp hơn khoảng 600 và 6000 lần tương ứng so với trong thủy dịch và dịch kính và thấp hơn ái lực liên kết với VEGF và Ang-2. Do đó, các tác dụng dược lực học toàn thân khó xảy ra, hơn nữa lại không có sự thay đổi đáng kể về nồng độ VEGF và Ang-2 tự do trong huyết tương khi điều trị bằng faricimab trong các nghiên cứu lâm sàng.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy ảnh hưởng của tuổi và trọng lượng cơ thể lên dược động học tại mắt hoặc toàn thân của faricimab. Cả hai tác dụng đều được coi là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng; không cần hiệu chỉnh liều.

Không quan sát thấy sự ức chế rõ ràng của Ang-2 hoặc VEGF-A trong huyết tương.

3.2.3 Chuyển hóa

Quá trình chuyển hóa của faricimab chưa được nghiên cứu trực tiếp, vì các kháng thể đơn dòng chủ yếu được thải trừ bằng quá trình dị hóa.

3.2.4 Thải trừ

Thời gian bán thải khả kiến trung bình ước tính của faricimab là khoảng 7,5 ngày sau khi tiêm nội nhãn.

3.2.5 Dược động học trên các quần thể đặc biệt

Quần thể bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả của VABYSMO trên bệnh nhi chưa được thiết lập.

Quần thể người cao tuổi

Trong bốn nghiên cứu lâm sàng Giai đoạn III, khoảng 60% (1.149 / 1.929) bệnh nhân được phân nhóm điều trị ngẫu nhiên với VABYSMO $\geq$ 65 tuổi. Phân tích dược động học quần thể cho thấy ảnh hưởng của tuổi lên dược động học ở mắt của faricimab. Ảnh hưởng này được coi là không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Suy giảm chức năng thận

Chưa có nghiên cứu chính thức về dược động học được thực hiện trên bệnh nhân suy thận.

Suy giảm chức năng gan

Chưa có nghiên cứu chính thức về dược động học được thực hiện trên bệnh nhân suy gan.

Các trường hợp khác

Dược động học toàn thân của VABYSMO không bị ảnh hưởng bởi chủng tộc. Giới tính không được chứng minh là có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học toàn thân của VABYSMO.

3.3 AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

3.3.1 Khả năng sinh ung thư

Chưa có nghiên cứu nào về khả năng gây ung thư được thực hiện để xác định khả năng gây ung thư của VABYSMO

3.3.2 Độc tính trên gen

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá khả năng gây đột biến gen của VABYSMO.

3.3.3 Suy giảm chức năng sinh sản

Các thành phần kháng VEGF và kháng Ang2 có thể có nguy cơ tiềm ẩn trên sinh sản về mặt lý thuyết, nhưng phơi nhiễm toàn thân khi tiêm nội nhãn cho thấy nguy cơ này có thể không đáng kể. Không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản được ghi nhận trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng trên khỉ cynomolgus với VABYSMO.

3.3.4 Độc tính sinh sản

Ức chế VEGF đã được chứng minh gây ra các dị tật, phân rã phôi- thai và giảm trọng lượng thai nhi. Ức chế VEGF cũng được chứng minh ảnh hưởng đến sự phát triển của nang trứng, chức năng của hoàng thể và khả năng sinh sản. Chưa có nghiên cứu chuyên biệt về tác động của chất ức chế Ang-2 trên thai kỳ. Dựa trên thông tin tiền lâm sàng, chất ức chế Ang-2 có thể dẫn đến các tác dụng tương đương với ức chế VEGF. Phơi nhiễm toàn thân sau khi dùng VABYSMO đường mắt là rất thấp.

Không có ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản được ghi nhận trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng trên khỉ cynomolgus với VABYSMO. Không thấy có ảnh hưởng nào trên khi mang thai hoặc thai nhi được ghi nhận trong một nghiên cứu về sự phát triển phôi thai ở khỉ cynomolgus mang thai được tiêm VABYSMO 5 lần IV hàng tuần, bắt đầu từ ngày thứ 20 của thai kỳ với liều 1 mg / kg hoặc 3 mg / kg. Nồng độ thuốc trong huyết thanh (Cmax) ở khỉ ở mức không quan sát thấy tác dụng ngoại ý (NOAEL) liều 3 mg / kg cao hơn 500 lần so với trên người tiêm nội nhãn liều 6 mg mỗi 4 tuần một lần.

4. ĐẶC TÍNH DƯỢC PHẨM

4.1 BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Hạn sử dụng: 30 tháng

Bảo quản: Bảo quản ở 2°C-8°C.

Không để đông.

Giữ lọ trong hộp carton ban đầu để tránh ánh sáng.

Trước khi sử dụng, lọ VABYSMO chưa mở có thể được giữ ở nhiệt độ phòng, 20°C đến 25°C (68°F đến 77°F), trong tối đa 24 giờ.

Đảm bảo rằng được tiêm ngay sau khi đã chuẩn bị liều.

Không nên sử dụng VABYSMO sau ngày hết hạn (EXP) ghi trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

4.2 HƯỚNG DẪN ĐẶC BIỆT VỀ SỬ DỤNG, THAO TÁC VÀ XỬ LÝ CHẤT THẢI

Chuẩn bị sử dụng

VABYSMO là dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản, có màu trong suốt đến hơi đục, không màu đến vàng nâu nhạt.

Không được lắc.

Nên kiểm tra VABYSMO bằng mắt thường khi lấy thuốc ra khỏi tủ lạnh và trước khi sử dụng. Nếu có thể nhìn thấy các hạt, vẩn đục hoặc đổi màu thì không được sử dụng.

Các thành phần chứa trong lọ và kim lọc rút thuốc là vô trùng và chỉ sử dụng một lần. Không sử dụng nếu bao bì, lọ và / hoặc kim lọc rút thuốc bị hỏng hoặc hết hạn sử dụng.

Sử dụng kỹ thuật vô trùng để chuẩn bị thuốc tiêm nội nhãn.

Hướng dẫn sử dụng

Xem mục 2.2 *Liều dùng và cách dùng* cho các hướng dẫn về liều.

Hướng dẫn chi tiết về cách dùng, tham khảo *Hướng dẫn sử dụng*.

Hướng dẫn sử dụng

- **Chuẩn bị sử dụng**

Trước khi bắt đầu:

- Đọc kỹ tất cả hướng dẫn trước khi sử dụng VABYSMO.
- Hộp thuốc VABYSMO bao gồm 1 lọ thủy tinh và 1 kim lọc rút thuốc. Lọ thủy tinh chỉ chứa một liều duy nhất. Kim lọc rút thuốc chỉ dùng một lần duy nhất.
- VABYSMO phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F).

Không được đông đá.

Không được lắc.

- VABYSMO được để ở nhiệt độ phòng, từ 20°C đến 25°C (68°F đến 77°F) trước khi tiến hành sử dụng. Giữ lọ ở trong hộp carton ban đầu để tránh ánh sáng.
- Lọ VABYSMO có thể được để ở nhiệt độ phòng lên đến 24 giờ.
- Lọ VABYSMO nên được kiểm tra bằng mắt trước khi sử dụng. Lọ VABYSMO là dung dịch lỏng trong suốt đến hơi đục và không màu đến vàng nâu nhạt.

Không sử dụng nếu nhìn thấy các hạt, vẩn đục hoặc sự đổi màu.

Không sử dụng nếu bao bì, lọ và/ hoặc kim lọc rút thuốc đã hết hạn, bị hỏng hoặc đã bị can thiệp (xem **hình A**)

- Sử dụng kỹ thuật vô trùng để chuẩn bị thuốc tiêm nội nhãn.



Hình A

1. Cần chuẩn bị:

- Một lọ VABYSMO (đã có sẵn trong hộp thuốc)
- Một kim lọc rút thuốc 5-micron vô trùng 18-gauge x 1½ inch (đã có sẵn trong hộp thuốc)
- Một ống tiêm Luer lock 1 mL với vạch chia liều 0,05 mL (**không có sẵn trong hộp thuốc**)
- Một kim tiêm vô trùng 30-gauge x ½ inch (**không có sẵn trong hộp thuốc**)

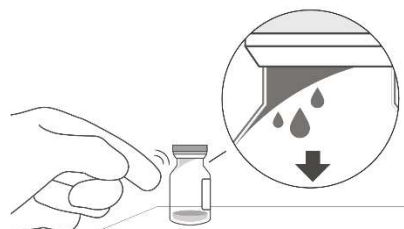
Lưu ý: Nên sử dụng kim tiêm 30-gauge để tránh tăng lực tiêm có thể xảy ra đối với kim tiêm có đường kính nhỏ.

- Bông tăm cotton (không có sẵn trong hộp thuốc).

2. Để đảm bảo tất cả chất lỏng lắng xuống đáy lọ, hãy đặt lọ thẳng đứng trên bề mặt phẳng (trong khoảng 1 phút) sau khi lấy ra khỏi bao bì (xem **Hình B**). Dùng ngón tay gõ nhẹ vào lọ (xem **Hình C**), vì chất lỏng có thể dính vào miệng lọ.



Hình B



Hình C

3. Tháo nắp lật ra khỏi lọ (xem **Hình D**) và lau vách ngăn lọ bằng bông tăm cotton (xem **Hình E**).

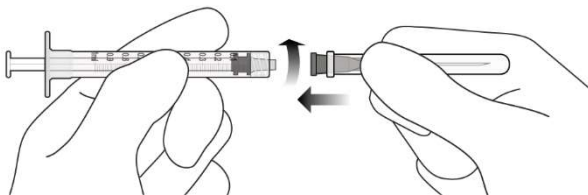


Hình D



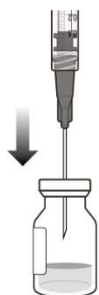
Hình E

4. Gắn một cách vô trùng và chắc chắn kim lọc rút thuốc 18-gauge x 1½ inch vào ống tiêm Luer lock 1 mL (xem **Hình F**).

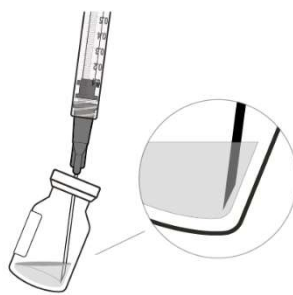


Hình F

5. Sử dụng kỹ thuật vô trùng, đẩy kim lọc rút thuốc vào chính giữa vách ngăn của lọ (xem **Hình G**), đẩy hết kim vào trong, sau đó nghiêng nhẹ lọ sao cho kim chạm vào mép dưới của lọ (xem **Hình H**)

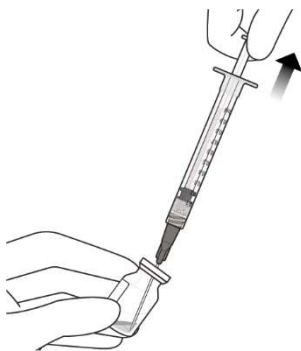


Hình G



Hình H

6. Giữ lọ nghiêng nhẹ và từ từ rút hết chất lỏng ra khỏi lọ (xem **Hình I**). Giữ cho phần vát của kim lọc rút thuốc ngập trong chất lỏng, để tránh có không khí vào.

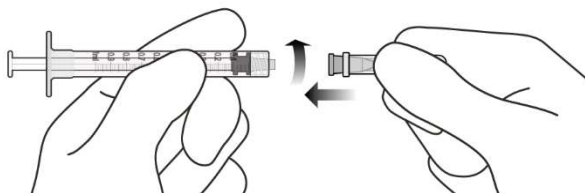


Hình I

7. Đảm bảo rằng thanh pít tông được rút đủ trở lại khi đổ đầy lọ, để làm rỗng hoàn toàn kim lọc rút thuốc (xem **Hình I**).
8. Rút kim lọc rút thuốc ra khỏi ống tiêm và thải bỏ theo quy định của địa phương.

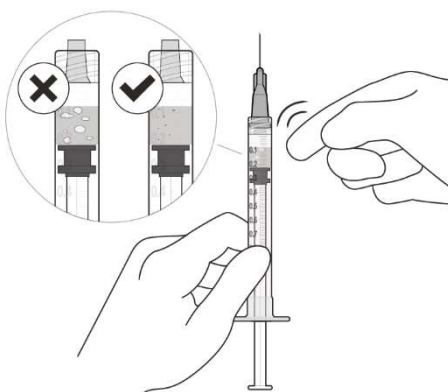
Không được sử dụng kim lọc rút thuốc để tiêm nội nhãn.

9. Gắn một cách vô trùng và chắc chắn kim tiêm 30-gauge x 1½ inch vào ống tiêm Luer lock 1 mL (xem **Hình J**).



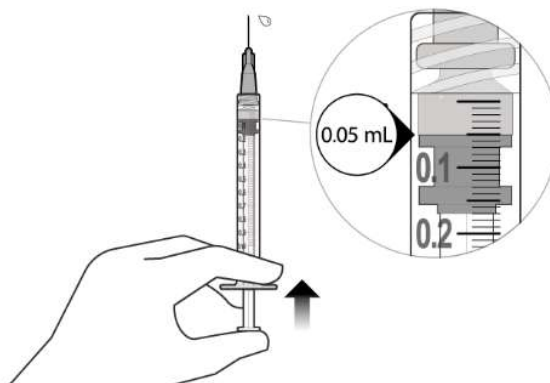
Hình J

10. Cần thận tháo nắp kim bằng nhựa ra khỏi kim bằng cách kéo thẳng ra.
11. Để kiểm tra bọt khí, giữ ống tiêm với kim hướng lên trên. Nếu có bọt khí, dùng ngón tay gõ nhẹ vào ống tiêm cho đến khi bọt khí nổi lên trên (xem **Hình K**).



Hình K

12. Cần thận đẩy hết không khí ra khỏi ống tiêm và kim tiêm, và **từ từ** ấn pít tông xuống để căn chỉnh đầu nút cao su đến vạch liều 0,05 mL. Ống tiêm đã sẵn sàng để tiêm (xem **Hình L**). Cần đảm bảo **tiêm ngay** sau khi chuẩn bị.



Hình L

- **Quy trình tiêm**

Tiêm từ từ cho đến khi nút cao su chạm đến cuối ống tiêm để đủ thể tích 0,05 mL. Cần xác nhận việc tiêm đủ liều bằng cách kiểm tra xem nút cao su đã chạm đến cuối ống tiêm hay chưa.

Không tương hợp

Trong trường hợp không có các nghiên cứu về tính tương hợp, không được trộn lẫn thuốc này với các sản phẩm thuốc khác.

Xử lý thuốc thừa/ hết hạn sử dụng

Cần hạn chế tối đa việc thải thuốc ra môi trường. Thuốc không nên được thải bỏ qua đường nước thải và nên tránh thải qua chất thải sinh hoạt.

Cần tuân thủ nghiêm ngặt các điểm sau về việc sử dụng và vứt bỏ ống tiêm và các dụng cụ thuốc sắc nhọn khác:

- Không bao giờ sử dụng lại kim tiêm và ống tiêm.
- Đặt tất cả kim tiêm và ống tiêm đã sử dụng vào hộp đựng vật sắc nhọn (hộp đựng dùng một lần chống thủng).

Bất kỳ thuốc nào không sử dụng hoặc các chất thải phải được xử lý theo yêu cầu của nước sở tại.

4.3 QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ và 1 kim lọc rút thuốc

4.4 TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Thụy Sĩ