



GLANATEC ophthalmic solution 0.4%

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Giữ xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

THUỐC NHỎ MẮT

Thành phần

Thành phần dược chất: Ripasudil (dưới dạng Ripasudil hydroclorid hydrat) 0.4% (kl/tt)
(Mỗi ml dung dịch nhỏ mắt chứa 4,896 mg ripasudil hydroclorid hydrat tương đương với 4,0 mg ripasudil.)

Mỗi lọ 5 ml dung dịch nhỏ mắt chứa 24,48 mg ripasudil hydroclorid hydrat tương đương với 20,0 mg ripasudil.)

Thành phần tá dược: Natri dihydrogen phosphat khan, glycerin, natri hydroxid, dung dịch đậm đặc benzalkonium clorid 50, nước tinh khiết.

Dạng bào chế

Dung dịch nhỏ mắt dạng nước vô khuẩn

Không màu đến màu vàng nhạt, trong suốt

pH 5,0 - 7,0

Tỷ lệ áp suất thẩm thấu khoảng 1 (tỷ lệ so với dung dịch natri clorid đẳng trương)

Chỉ định điều trị

Những bệnh nhân có các rối loạn sau đây mà thuốc trị tăng nhãn áp không đủ hiệu quả hoặc không thể sử dụng được: Glaucoma (Glôcôm), tăng nhãn áp.

Xem xét sử dụng GLANATEC trong những trường hợp khi các thuốc trị tăng nhãn áp khác như chất tương tự prostaglandin và thuốc chẹn β có hiệu quả không đầy đủ hoặc không thể sử dụng được do phản ứng bất lợi của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng

Sử dụng ở người lớn, kể cả người cao tuổi

Nhỏ mắt với liều 1 giọt vào 1 mắt, 2 lần/ngày.

Sử dụng ở nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn ở trẻ nhỏ cân nặng lúc sinh thấp, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ em chưa được xác định.

Cách dùng

(1) Đường dùng: Chỉ dùng nhỏ mắt.

(2) Khi phân phát thuốc: Hướng dẫn bệnh nhân về các điểm sau:

- 1) Trong khi nhỏ thuốc, bệnh nhân nên nghiêng đầu về phía sau, mở mắt bị bệnh, nhỏ thuốc vào túi kết mạc, khép mí mắt trong 1 đến 5 phút trong khi ép phần tuyến lệ, và mở mắt ra.
- 2) Cần thận trọng khi nhỏ thuốc, tránh đầu lọ tiếp xúc trực tiếp với mắt để ngăn ngừa nhiễm bẩn thuốc.
- 3) Khi dùng thuốc này kết hợp với các dung dịch nhỏ mắt khác thì cần nhỏ các thuốc cách nhau ít nhất 5 phút.

Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng GLANATEC ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của GLANATEC (xem mục Thành phần)

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Glaucoma góc đóng nguyên phát cấp tính

Xem xét các phương pháp điều trị khác ngoài điều trị bằng thuốc, như liệu pháp phẫu thuật, khi sử dụng GLANATEC đối với glaucoma góc đóng nguyên phát cấp tính.

Sung huyết kết mạc

Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trước thời điểm được phê duyệt ở Nhật, sung huyết kết mạc liên quan với việc sử dụng ripasudil đã được báo cáo. Phản ứng này thường xảy ra thoáng qua vào lúc nhỏ thuốc, nhưng cần thận trọng nếu nó vẫn tiếp diễn. Thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng điều trị nếu phản ứng này xảy ra.

Viêm kết mạc (bao gồm viêm kết mạc dị ứng) và viêm bờ mi (bao gồm viêm bờ mi dị ứng)

Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trước thời điểm được phê duyệt ở Nhật, viêm kết mạc (bao gồm viêm kết mạc dị ứng) và viêm bờ mi (bao gồm viêm bờ mi dị ứng) liên quan với việc sử dụng ripasudil đã được báo cáo. Tỷ lệ viêm kết mạc dị ứng và viêm bờ mi dị ứng có xu hướng tăng cao khi bệnh nhân nhỏ thuốc dài hạn. Thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng điều trị nếu các phản ứng này xảy ra.

Các phản ứng bất lợi khác của thuốc

Các phản ứng bất lợi của thuốc được liệt kê trong mục Tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trước thời điểm được phê duyệt ở Nhật

và có thể xảy ra. Thực hiện các biện pháp thích hợp như ngừng điều trị nếu các phản ứng này xảy ra.

Kính sát trùng

GLANATEC chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân mang kính sát trùng. Chất bảo quản có trong GLANATEC là benzalkonium clorid có thể được hấp thụ bởi kính sát trùng mềm và có thể làm đổi màu kính sát trùng. Phải hướng dẫn bệnh nhân tháo kính sát trùng ra trước khi sử dụng GLANATEC và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ thuốc trước khi mang kính trở lại.

Sử dụng ở nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn ở trẻ nhỏ cân nặng lúc sinh thấp, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ em chưa được xác định (không có kinh nghiệm sử dụng).

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

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

Tương kỵ

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

Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Độ an toàn của GLANATEC chưa được xác định ở phụ nữ có thai. Chỉ nên sử dụng GLANATEC cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai khi lợi ích điều trị được cho là cao hơn nguy cơ có thể xảy ra.

Cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật (chuột cống, dùng đường uống) đã cho thấy thuốc này được tiết vào sữa mẹ. Không sử dụng ở phụ nữ cho con bú. Nếu không thể tránh được việc sử dụng GLANATEC, phải ngừng cho con bú sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Hiện tại không có dữ liệu

Tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có phát hiện nào cho thấy ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc suy giảm khả năng tinh thần trong giai đoạn phát triển GLANATEC tại Nhật.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trước thời điểm được phê duyệt ở Nhật, có 500 trong số 662 đối tượng (75,5%) đã gặp các phản ứng bất lợi của thuốc. Phản ứng bất lợi chính của thuốc bao gồm sung huyết kết mạc ở 457 đối tượng (69,0%), viêm kết mạc (bao gồm viêm kết mạc dị ứng) ở 71 đối tượng (10,7%) và viêm bờ mi (bao gồm viêm bờ mi dị ứng) ở 68 đối tượng (10,3%).

Tóm tắt các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi và tần suất được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành trước thời điểm được phê duyệt ở Nhật được liệt kê dưới đây theo vị trí trong cơ thể hoặc theo cơ chế khởi phát phản ứng bất lợi.

	≥ 5%	≥ 0,1% và < 5%
Mắt	Sung huyết kết mạc, viêm kết mạc (bao gồm viêm kết mạc dị ứng), viêm bờ mi (bao gồm viêm bờ mi dị ứng), kích ứng mắt	Rối loạn biểu mô giác mạc (như bào mòn giác mạc và viêm giác mạc đốm), ngứa mắt, cảm giác bất thường trong mắt, tiết dịch mắt, đau mắt, nang kết mạc, tăng áp suất nội nhãn
Quá mẫn		Phát ban, ban đỏ

Độ dày giác mạc có xu hướng giảm trong các nghiên cứu lâm sàng. Giảm độ dày giác mạc gây ra do nhỏ GLANATEC có thể đảo ngược.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi sau đây của thuốc đã được báo cáo nhưng tỷ lệ các phản ứng bất lợi không thể tính toán được và không rõ vì chúng bao gồm các phản ứng bất lợi được báo cáo dưới dạng báo cáo tự phát.

	Tỷ lệ không rõ
Mắt	Phù mí mắt, nhìn mờ
Quá mẫn	Viêm da tiếp xúc



Quá liều và cách xử trí

Không quan sát thấy trường hợp quá liều trong giai đoạn phát triển GLANATEC. Quá liều thuốc dùng tại chỗ không chắc xảy ra hoặc liên quan đến độc tính. Nếu xảy ra quá liều GLANATEC, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Chế phẩm trị tăng nhãn áp và thuốc co đồng tử
Mã ATC: S01EX07

Cơ chế tác dụng

Do cơ chế tác dụng của ripasudil làm giảm áp suất nội nhãn (IOP), đã có đề xuất về sự tạo điều kiện thuận lợi cho dòng thoát thủy dịch từ con đường chính qua vùng bè và ống Schlemm, gây ra bởi sự ức chế Rho kinase.

- (1) Ripasudil ức chế có chọn lọc ROCK-1 và ROCK-2 của người, là các isoform của Rho kinase (*in vitro*).
- (2) Sau khi nhỏ 1 lần dung dịch nhỏ mắt GLANATEC cho thỏ, tốc độ dòng thoát thủy dịch tăng lên đáng kể so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn.
- (3) Nhỏ 1 lần dung dịch nhỏ mắt GLANATEC cho thỏ không ảnh hưởng đến thể tích dòng thoát qua con đường màng mạch nhỏ-cùng mạch hoặc sự sản sinh thủy dịch.

Tác dụng dược lực học

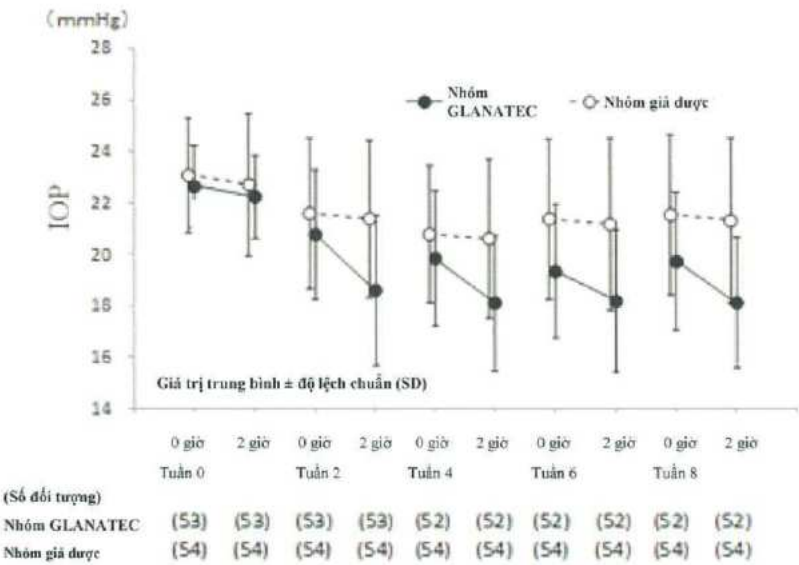
Sau khi nhỏ 1 lần dung dịch nhỏ mắt ripasudil hydroclorid hydrat ở nồng độ 0,0625% đến 0,5% cho thỏ và dung dịch tương tự ở nồng độ 0,1% đến 0,4% cho khỉ, đã quan sát thấy tác dụng làm giảm áp suất nội nhãn phụ thuộc nồng độ.

Hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu so sánh pha 3, đối chứng với giả dược, mù đôi

Ở những bệnh nhân người Nhật bị glaucoma góc mở nguyên phát hoặc tăng nhãn áp, nhỏ mắt bằng giả dược hoặc GLANATEC với liều 1 giọt vào 1 mắt ở cả hai mắt, 2 lần/ngày trong 8 tuần. Sự thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian và số lượng thay đổi về IOP được thể hiện trong Hình 1 và Bảng 1. Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả làm giảm IOP đáng kể ở nhóm dùng GLANATEC so với nhóm dùng giả dược.

Hình 1. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian sau đơn trị liệu



Trục ngang: 0 giờ = ngay trước khi nhỏ, 2 giờ = 2 giờ sau khi nhỏ (vào Tuần 0, 0 giờ = 9 giờ sáng, 2 giờ = 11 giờ sáng)

ANY
VĂN
ĐẠI
TẠI T
KỶ

Bảng 1. Thay đổi về áp suất nội nhãn (mmHg) sau đơn trị liệu

	Ngay trước khi nhỏ buổi sáng	2 giờ sau khi nhỏ
Nhóm dùng GLANATEC (n=52)	-2,865 ± 0,289 [-3,439, -2,292]	-3,962 ± 0,284 [-4,525, -3,398]
Nhóm dùng giả được (n=54)	-1,843 ± 0,284 [-2,405, -1,280]	-1,679 ± 0,279 [-2,232, -1,126]
Khác biệt giữa các nhóm	-1,023 ± 0,405* [-1,826, -0,219]	-2,283 ± 0,398** [-3,072, -1,493]

Giá trị trung bình bình phương tối thiểu ± sai số chuẩn (SE), [khoảng tin cậy 95%]

Tiêu chí đánh giá chính: Số lượng các thay đổi về IOP tại 3 thời điểm (tuần 4, 6 và 8) từ tuần 0.

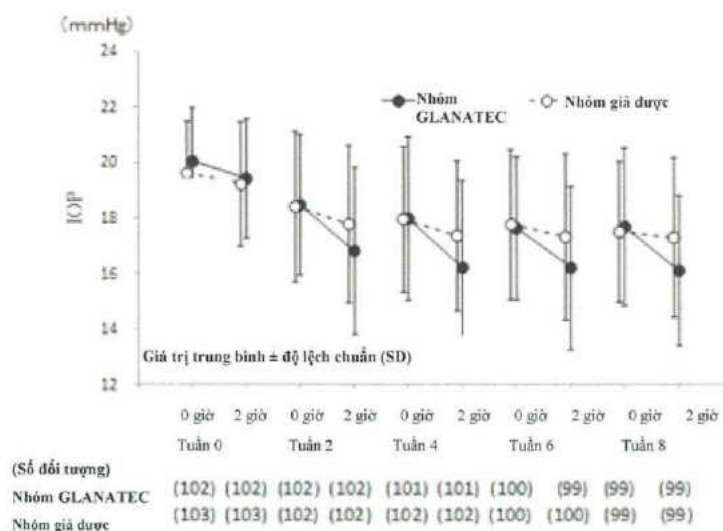
Phân tích ban đầu: Phân tích phương sai (ANOVA) lặp lại tại 3 thời điểm. Bội số giữa các thời điểm (ngay trước khi nhỏ buổi sáng, 2 giờ sau khi nhỏ) được điều chỉnh bằng cách xử lý theo các đề xuất về sản phẩm.

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

Nghiên cứu pha 3 kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Latanoprost

Ở những bệnh nhân người Nhật bị glaucoma góc mở nguyên phát hoặc tăng nhãn áp dung dịch nhỏ mắt latanoprost 0,005% đã không có hiệu quả đầy đủ, nhỏ mắt bằng giả được hoặc GLANATEC với liều 1 giọt vào 1 mắt ở cả hai mắt, 2 lần/ngày bổ sung cho dung dịch nhỏ mắt Latanoprost 0,005% trong 8 tuần. Sự thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian và số lượng thay đổi về IOP được thể hiện trong Hình 2 và Bảng 2.

Hình 2. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian trong khi dùng kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Latanoprost



Trục ngang: 0 giờ = ngay trước khi nhỏ, 2 giờ = 2 giờ sau khi nhỏ (vào Tuần 0, 0 giờ = 9 giờ sáng, 2 giờ = 11 giờ sáng)

Bảng 2. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) trong khi dùng kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Latanoprost

	Ngay trước khi nhỏ buổi sáng	2 giờ sau khi nhỏ
Nhóm dùng GLANATEC (n=101)	-2,246 ± 0,164 [-2,569, -1,922]	-3,191 ± 0,178 [-3,543, -2,840]
Nhóm dùng giả được (n=102)	-1,808 ± 0,163 [-2,129, -1,486]	-1,835 ± 0,177 [-2,184, -1,486]
Khác biệt giữa các nhóm	-0,438 ± 0,231 [-0,894, 0,018]	-1,356 ± 0,251** [-1,852, -0,861]

Giá trị trung bình bình phương tối thiểu ± sai số chuẩn (SE) [khoảng tin cậy 95%]

Tiêu chí đánh giá chính: Số lượng các thay đổi về IOP tại 3 thời điểm (tuần 4, 6 và 8) từ tuần 0.

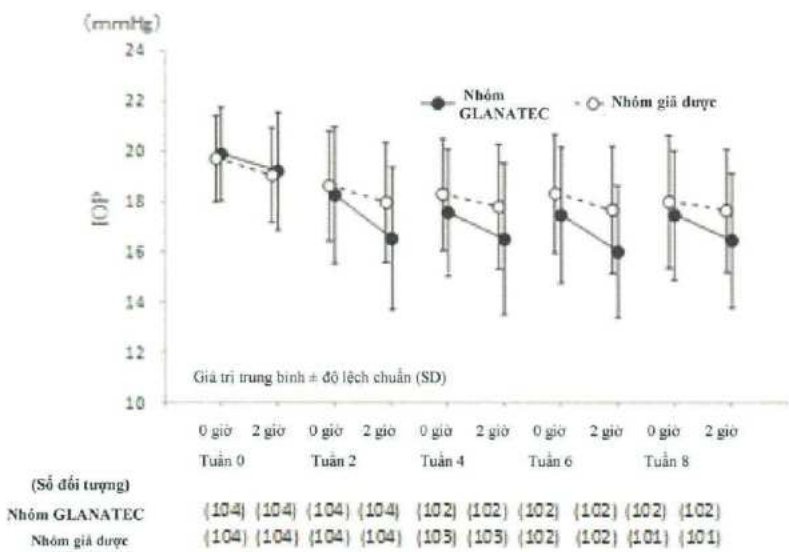
Phân tích ban đầu: Phân tích phương sai (ANOVA) lặp lại tại 3 thời điểm. Bội số giữa các thời điểm (ngay trước khi nhỏ buổi sáng, 2 giờ sau khi nhỏ) được điều chỉnh bằng cách xử lý theo các đề xuất về sản phẩm.

**p≤ 0,01

Nghiên cứu pha 3 kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Timolol

Ở những bệnh nhân người Nhật bị glaucoma góc mở nguyên phát hoặc tăng nhãn áp mà dung dịch nhỏ mắt timolol maleat 0,5% đã không có hiệu quả đầy đủ, nhỏ mắt bằng giả được hoặc GLANATEC với liều 1 giọt vào 1 mắt ở cả hai mắt, 2 lần/ngày bổ sung cho dung dịch nhỏ mắt timolol maleat 0,5% trong 8 tuần. Sự thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian và số lượng thay đổi về IOP được thể hiện trong Hình 3 và Bảng 3. Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả làm giảm IOP đáng kể ở nhóm dùng GLANATEC so với nhóm dùng giả được.

Hình 3. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian trong khi dùng kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Timolol Maleat



Trục ngang: 0 giờ = ngay trước khi nhỏ, 2 giờ = 2 giờ sau khi nhỏ (vào Tuần 0, 0 giờ = 9 giờ sáng, 2 giờ = 11 giờ sáng)

Bảng 3. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) (mmHg) trong khi dùng kết hợp với Dung dịch nhỏ mắt Timolol Maleat

	Ngày trước khi nhỏ buổi sáng	2 giờ sau khi nhỏ
Nhóm dùng GLANATEC (n=102)	-2,382 ± 0,161 [-2,700, -2,065]	-2,881 ± 0,172 [-3,220, -2,541]
Nhóm dùng giả được (n=103)	-1,485 ± 0,161 [-1,802, -1,169]	-1,301 ± 0,171 [-1,639, -0,963]
Khác biệt giữa các nhóm	-0,897 ± 0,228** [-1,345, -0,448]	-1,580 ± 0,243** [-2,059, -1,101]

Giá trị trung bình bình phương tối thiểu ± SE, [khoảng tin cậy 95%]

Tiêu chí đánh giá chính: Số lượng các thay đổi về IOP tại 3 thời điểm (tuần 4, 6 và 8) từ tuần 0.

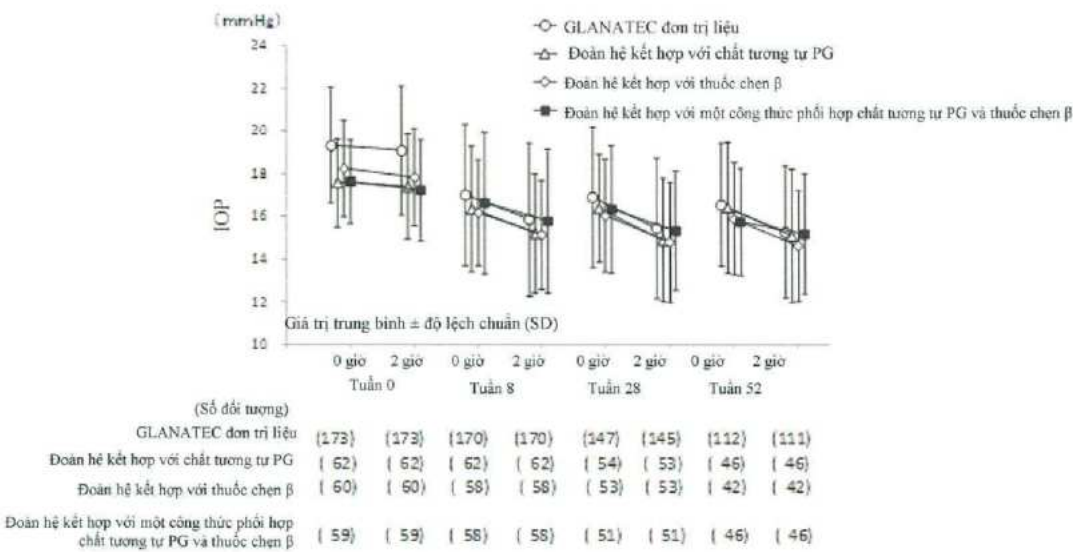
Phân tích ban đầu: Phân tích phương sai (ANOVA) lặp lại tại 3 thời điểm. Bội số giữa các thời điểm (ngay trước khi nhỏ buổi sáng, 2 giờ sau khi nhỏ) được điều chỉnh bằng cách xử lý theo các đề xuất về sản phẩm.

**p ≤ 0,01

Nghiên cứu dài hạn pha 3

Ở những bệnh nhân người Nhật bị glaucoma góc mở nguyên phát, glaucoma tróc vảy, hoặc tăng nhãn áp, nhỏ dung dịch nhỏ mắt GLANATEC với liều 1 giọt vào 1 mắt ở cả hai mắt, 2 lần/ngày trong 52 tuần, dùng đơn độc hoặc bổ sung cho chất tương tự prostaglandin (PG), thuốc chẹn β, hoặc thuốc phối hợp chứa các thuốc này. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian được thể hiện trong hình dưới đây. Nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả làm giảm IOP ổn định khi sử dụng dài hạn dung dịch nhỏ mắt GLANATEC và không cho thấy sự suy giảm hiệu quả làm giảm IOP do kéo dài thời gian điều trị, dưới dạng đơn trị liệu hoặc liệu pháp phối hợp.

Hình 4. Thay đổi về áp suất nội nhãn (IOP) theo thời gian trong nhỏ mắt dài hạn

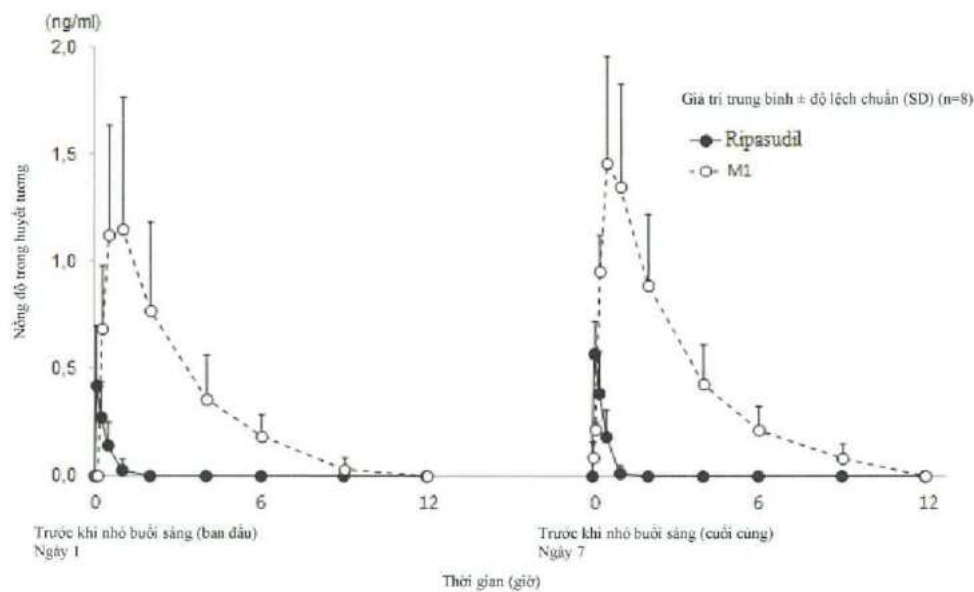


ANY
VĂN
ĐẠI
TẠI

Các đặc tính dược động học
Nồng độ trong huyết tương và sự bài tiết qua nước tiểu

Sau khi nhỏ GLANATEC lặp lại cho các nam giới người lớn Nhật khỏe mạnh với liều 1 giọt vào 1 mắt ở cả hai mắt, 2 lần/ngày trong 7 ngày, sự thay đổi của ripasudil và chất chuyển hóa chính M1 (dạng hydroxyl hóa vị trí 1 của vòng isoquinolin) theo thời gian về nồng độ trong huyết tương và các thông số dược động học của chúng được thể hiện trong Hình 5 và Bảng 4. Sự thâm nhập của ripasudil vào tuần hoàn toàn thân và theo đó sự đào thải ra khỏi cơ thể rất nhanh. Ngoài ra, hầu hết ripasudil và M1 đều được bài tiết qua nước tiểu vào khoảng 12 giờ sau khi hoàn thành việc nhỏ thuốc lặp lại.

Hình 5. Thay đổi theo thời gian về nồng độ trong huyết tương sau khi nhỏ lặp lại ở nam giới người lớn khỏe mạnh



Bảng 4. Các thông số dược động học trong huyết tương sau khi nhỏ lặp lại ở nam giới người lớn khỏe mạnh

		t _{max} (giờ)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-τ} (ng·giờ/ml)	t _{1/2} (giờ)
Ripasudil	Ngày 1	0,083[0,0] n=7	0,420 ± 0,278 n=8	0,183 ± 0,135 n=8	-
	Ngày 7	0,083[56,6] n=8	0,622 ± 0,161 n=8	0,231 ± 0,091 n=8	0,455 n=1
M1	Ngày 1	0,500[37,6] n=8	1,198 ± 0,582 n=8	3,838 ± 2,085 n=8	-
	Ngày 7	0,500[31,4] n=8	1,465 ± 0,504 n=8	4,761 ± 1,869 n=8	2,189 ± 0,465 n=8

L7
HỘI
DIỆ
HÀ M

Giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD), ngoại trừ $t_{\max}$, đối với giá trị này trung vị (hệ số biến thiên (%)) được biểu thị.

Đi vào mô mắt

Sau khi nhỏ 1 liều đơn GLANATEC (50 μ l) vào cả hai mắt của thỏ bị nhiễm sắc tố, thuốc đạt nồng độ tối đa trong giác mạc và thủy dịch (theo thứ tự là 68135,4 ng/g và 4126,39 ng/ml) trong 0,25 giờ và sau đó được đào thải nhanh chóng. Trong thủy tinh thể, thuốc đạt nồng độ tối đa (154,37 ng/g) trong 0,5 giờ và sau đó được đào thải từ từ.

Sau khi nhỏ 1 liều đơn dung dịch nhỏ mắt ^{14}C -ripasudil hydroclorid 1,0% (50 μ l) cho thỏ bị nhiễm sắc tố, thuốc nhanh chóng đi vào mỗi mô mắt. Trong mô mắt, nồng độ phóng xạ cao được phát hiện đặc biệt trong mống mắt/thể mi và võng mạc/màng mạch, là những mô có chứa melanin. Sau khi nhỏ 2 lần/ngày trong 7 ngày, nồng độ phóng xạ trong mô có chứa melanin cao hơn rõ rệt so với sau khi nhỏ liều đơn và nồng độ phóng xạ có xu hướng biến mất dần trong tất cả các mô.

Bảo quản

Không bảo quản trên 30°C.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ 5 ml.

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Loại bỏ sau 4 tuần khi mở nắp lần đầu tiên.

Tiêu chuẩn chất lượng:

Tiêu chuẩn cơ sở.

Nhà sản xuất

Teika Pharmaceutical Co., Ltd. Shinjo Factory
3-27 Arakawa 1- chome, Toyama-shi, Toyama 930-0982, Nhật Bản

