

Lần đầu: 05/7/2013

300/82

<https://trungtamthuoc.com/>

NOVARTIS

LUCENTIS® Ranibizumab 10 mg/ml

Solution for injection / Solución inyectable / Solution injectable / Injektionslösung

Keep out of the reach and sight of children.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Store at 2°C - 8°C (in a refrigerator).
Do not freeze. Protect from light.
Conserve entre +2°C - 8°C (en réfrigérateur).
Ne congeler. Protéger de la lumière.
A conserver entre +2°C - +8°C (au réfrigérateur) ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière.
Bei 2°C - 8°C lagern (im Kühlschrank).
Nicht einfrieren. Vor Licht schützen.

Medicinal product subject to medical prescription
Sujeto a receta médica
Médicament soumis à prescription médicale
Verschreibungspflichtig

1 ml contains: ranibizumab 10 mg
Excipients: clo. trihalose dihydrate, L-histidine hydrochloride, L-histidine free base, polysorbate 20, water for injection.
1 ml contiene: ranibizumab 10 mg
Excipientes: hidrato de trehalosa; L-histidina, clorhidrato; L-histidina, base libre; polisorbato 20; agua para preparaciones inyectables.
1 ml contient: ranibizumab 10 mg
Excipients: clo.-trihaalose dihydrate, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-histidine (base), polysorbate 20, eau pour préparations injectables.
1 ml enthält: Ranibizumab 10 mg
Sonstige Bestandteile: clo. Trihalose-Dihydrat, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbit 20, Wasser für Injektionszwecke.

NSX HỘ SỞ LỘ SX: vom "MFPT" "EXPT". "LOT" trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì. Bảo quản trong tủ lạnh 2°C đến 8°C không làm đông lạnh. Xem thêm và hỏi... xem dưới đây: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhausen/Suisse; CH-4503 Stein, Switzerland ĐƠN VỊ MỸ ĐƯỢC BÊN DƯỚI: Số 18 / 11 VOIPI, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 9, Thủ Đức Mới, Bình Dương Các thông tin khác xin xem hướng dẫn sử dụng kèm theo.	EXP LOT MFO
--	----------------------------

LUCENTIS®
Ranibizumab 10 mg/ml

Solution for injection / Solución inyectable / Solution injectable / Injektionslösung

For intravitreal injection only
Para uso intra vítreo únicamente
Réservé à la voie intra vitreuse
Ausschließlich zur intravitrealen Injektion

1 vial x 0.23 ml/2.3 mg per vial
1 vial x 0.23 ml/2.3 mg por vial
1 flacon de 0.23 ml/2.3 mg per flacon
1 Durchstechflasche x 0.23 ml/2.3 mg pro Durchstechflasche

NOVARTIS

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN THÀNH PHỐ HO CHI MINH

LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC

<https://trungtamthuoc.com/>



Handwritten signature



LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC

Vertical text on the right margin, possibly a date or reference number.



Rx - Thuốc bán theo đơn

Lucentis®

Thuốc chống sự hình thành tân mạch

THÀNH PHẦN VÀ DẠNG BÀO CHẾ

Mỗi mL chứa 10 mg ranibizumab. Mỗi lọ chứa 2,3 mg ranibizumab trong 0,23 ml dung dịch.

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.

Danh mục đầy đủ các tá dược, xem phần TÁ DƯỢC.

Dung dịch tiêm vô khuẩn, trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt, không có chất bảo quản.

CHỈ ĐỊNH

Lucentis được chỉ định để điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch (thể ướt) (Xem phần DƯỢC LỰC HỌC).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Lọ sử dụng một lần chỉ dùng tiêm trong dịch kính.

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

Liều Lucentis được khuyến cáo là 0,5 mg (0,05 ml).

Điều trị Lucentis được khởi đầu với một giai đoạn nạp bằng một mũi tiêm mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp, sau đó là giai đoạn duy trì, trong đó bệnh nhân cần được theo dõi thị lực mỗi tháng. Nếu bệnh nhân bị mất thị lực hơn 5 chữ (được đánh giá bằng thẻ đo thị lực ETDRS hoặc tương đương với một dòng thị lực theo Snellen), thì nên dùng Lucentis. Khoảng cách giữa 2 liều không được dưới 1 tháng.

Cũng như tất cả các thuốc dùng đường tiêm, phải kiểm tra kỹ Lucentis bằng mắt về tiểu phân không hòa tan và sự đổi màu trước khi sử dụng.

Kỹ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn, bao gồm việc sử dụng các chất diệt khuẩn bàn tay dùng trong 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). Da quanh mắt, mí mắt, bề mặt của mắt phải được khử khuẩn. Cần gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn dùng tại chỗ phổ rộng trước khi tiêm.

Bệnh nhân phải được hướng dẫn tự nhỏ thuốc kháng khuẩn 4 lần mỗi ngày trong 3 ngày trước và sau mỗi lần tiêm.

Về cách chuẩn bị thuốc Lucentis, xem phần HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC.

Kim tiêm nên được tiêm cắm sâu 3,5 - 4 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kinh tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Sau đó bơm vào 0,05 ml, nên xoay quanh vị trí cùng mạc mắt cho những mũi tiêm tiếp theo.

Thông tin thêm về các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Lucentis chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, vì lượng hấp thu toàn thân không đáng kể, không có phương pháp đặc biệt nào được xem là cần thiết với nhóm bệnh nhân này.

Suy thận

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

Trẻ em và thiếu niên (dưới 18 tuổi)

Không khuyến cáo dùng Lucentis cho trẻ em và thiếu niên do thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả ở những nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của tá dược.

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

Bệnh nhân đang có viêm trong mắt.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Tiêm trong dịch kính, kể cả tiêm Lucentis, có liên quan đến viêm nội nhãn, viêm trong mắt, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc, đục thủy tinh thể do chấn thương do dùng thuốc (Xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Phải luôn luôn áp dụng kỹ thuật tiêm vô khuẩn đúng khi sử dụng Lucentis. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi trong tuần 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 hoặc bất cứ tình trạng nào được đề cập ở trên.

Đã ghi nhận tăng áp suất nội nhãn trong vòng 60 phút sau khi tiêm Lucentis (Xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Vì vậy cả áp suất nội nhãn và tiêm truyền vùng đầu thần kinh thị phải được theo dõi và xử trí thích hợp.

Có nguy cơ tiềm tàng bị thuyên tắc động mạch sau khi tiêm trong dịch kính các thuốc ức chế VEGF (yếu tố phát triển nội mô mạch máu). Trong các nghiên cứu pha III về AMD thể ướt, tần suất bị thuyên tắc động mạch là như nhau giữa nhóm dùng ranibizumab và nhóm chứng. Tỷ lệ bị đột quỵ cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng ranibizumab 0,5 mg so với nhóm dùng ranibizumab 0,3 mg hoặc nhóm chứng, tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Sự khác nhau về tỷ lệ đột quỵ có thể lớn hơn ở những bệnh nhân được biết là có những yếu tố nguy cơ của đột quỵ, bao gồm cả tiền sử đã bị đột quỵ trước đó hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua. Do đó các bệnh nhân này phải được bác sĩ đánh giá cẩn thận xem liệu việc điều trị với Lucentis có thích hợp và lợi ích có lớn hơn nguy cơ tiềm tàng.

Cũng như tất cả các protein trị liệu, Lucentis có khả năng sinh miễn dịch.

Độ an toàn và hiệu quả của điều trị Lucentis đồng thời cho cả hai mắt chưa được nghiên cứu.

Lucentis chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân đang bị nhiễm trùng hệ thống tiến triển hay các bệnh nhân đang bị các bệnh khác về mắt như bong võng mạc hay lỗ hoàng điểm.

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

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 hay trực tiếp đối với khi mang thai hay sự phát triển của phôi thai (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

Nguy cơ tiềm tàng đối với con người chưa được biết đến.

Cần thận trọng khi dùng cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai

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

Cho con bú

Chưa rõ có phải Lucentis được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Để đề phòng, khuyến cáo không cho con bú trong thời gian sử dụng Lucentis.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thủ thuật điều trị Lucentis có thể gây rối loạn thị lực tạm thời, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc (Xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN). Bệnh nhân có những dấu hiệu này không được lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi các rối loạn thị lực tạm thời này giảm đi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Nhóm bệnh nhân bị AMD thể ướt

Dân số nghiên cứu bao gồm tổng số 1.315 bệnh nhân trong ba nghiên cứu pha III về AMD thể ướt được điều trị với Lucentis trong 24 tháng và 440 bệnh nhân đã được điều trị với liều khuyến cáo 0,5 mg.

Những phản ứng phụ nghiêm trọng có liên quan đến thủ thuật tiêm bao gồm viêm nội nhãn, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc và đục thủy tinh thể do chấn thương do dùng thuốc (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Những phản ứng phụ về mắt nghiêm trọng khác quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị Lucentis bao gồm viêm trong mắt và tăng áp suất nội nhãn (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG).

Những phản ứng phụ được liệt kê dưới đây chiếm một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (tiêm giả được (xem định nghĩa ở phần ĐƯỢC ĐỘNG HỌC) hoặc trị liệu quang động học (PDT) với verteporfin) theo dữ liệu gộp của 3 nghiên cứu giai đoạn III về AMD thể ướt có kiểm chứng FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) và FVF3192g (PIER). Vì vậy những phản ứng này được xem là những phản ứng có hại của thuốc có thể có. Dữ liệu an toàn được mô tả dưới đây cũng bao gồm tất cả phản ứng phụ được nghi ngờ ít nhất là có khả năng liên quan đến thủ thuật tiêm hoặc do thuốc ở 440 bệnh nhân bị AMD thể ướt trong nhóm điều trị phối hợp 0,5 mg.

Những phản ứng phụ được liệt kê theo nhóm cơ quan hệ thống và theo tần suất, sử dụng quy ước sau đây: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay 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 ($< 1/10.000$).

Bảng 1

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất hay gặp	Viêm mũi họng
Hay gặp	Cúm
Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Hay gặp	Thiếu máu
Các rối loạn về tâm thần	
Hay gặp	Lo âu
Các rối loạn về hệ thần kinh	
Rất hay gặp	Nhức đầu
Hay gặp	Đột quỵ
Rối loạn ở mắt	
Rất hay gặp	Viêm trong mắt, 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.
Hay gặp	Thoái hóa võng mạc, bệnh 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, bệnh dịch kính, viêm màng mạch nhỏ, 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, dò 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 mi mắt, đau mi mắt, xung huyết kết mạc.
Ít gặp	Mù, viêm nội nhãn, mù 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.
Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
Hay gặp	Ho
Các rối loạn về dạ dày ruột	
Hay gặp	Buồn nôn
Các rối loạn về da và mô dưới da	
Hay gặp	Các phản ứng dị ứng (phát ban, mày đay, ngứa, ban đỏ)
Các rối loạn về cơ xương và mô liên kết	
Rất hay gặp	Đau khớp
Các xét nghiệm	
Rất hay gặp	Tăng áp suất nội nhãn

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

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 tác dụng phụ thường gặp nhất từ các báo cáo này là tăng áp suất nội nhãn và đau mắt. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi áp suất nội nhãn và được điều trị bởi thầy thuốc nếu thấy cần thiết.

DƯỢC LỰC HỌC

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). Nó 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 VEGF-A vào các thụ thể của nó là VEGFR-1 và VEGFR-2. Sự gắn VEGFA vào các thụ thể của nó dẫn đến tăng sinh tế bào nội mô và tân mạch, cũng như rò rỉ mạch, tất cả những biến đổi này được cho là góp phần vào sự tiến triển dạng tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già.

Điều trị AMD thể ướt

Độ an toàn và hiệu quả của Lucentis đối với AMD thể ướt đã được đánh giá ở 3 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng giữa nhóm bệnh-nhóm giả được** 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 bệnh và 444 ở nhóm chứng) được tham gia vào những nghiên cứu này. Trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA), bệnh nhân có tân mạch hắc mạc (CNV) dạng cổ điển tối thiểu hoặc tân mạch hắc mạc ở sâu không phải dạng cổ điển được tiêm hàng tháng trong dịch kính với Lucentis 0,3 mg hoặc 0,5 mg hoặc tiêm giả được. Tổng số 716 bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu này (giả được: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Các dữ liệu được ghi nhận đến cuối tháng thứ 24.

Trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR) bệnh nhân có tổn thương tân mạch hắc mạc (CNV) chủ yếu là dạng cổ điển được dùng: 1) tiêm trong dịch kính hàng tháng với Lucentis 0,3 mg và giả được PDT; 2) tiêm trong dịch kính hàng tháng với Lucentis 0,5 mg và giả được PDT; hoặc là 3) tiêm trong dịch kính giả được và verteporfin PDT có hoạt tính. Giả được hoặc verteporfin PDT có hoạt tính được cho với lần tiêm Lucentis khởi đầu và mỗi 3 tháng sau đó nếu chụp X-quang mạch máu bằng fluorescein cho thấy vẫn còn hoặc tái phát rò rỉ mạch. Tổng số 423 bệnh nhân được tham gia nghiên cứu này (giả được: 143; Lucentis 0,3 mg: 140; Lucentis 0,5 mg: 140). Các dữ liệu được ghi nhận đến cuối tháng thứ 24.

Trong cả hai nghiên cứu, kết luận về hiệu quả ban đầu là tỷ lệ bệnh nhân duy trì được thị lực, được xác định là mất ít hơn 15 chữ thị lực vào thời điểm 12 tháng so với mức cơ bản. Hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis (khoảng 95%) đều duy trì được thị lực. Ba mươi tư đến bốn mươi phần trăm bệnh nhân điều trị bằng Lucentis có cải thiện đáng kể về thị lực trên lâm sàng, được xác định khi đạt được từ 15 chữ thị lực trở lên vào thời điểm 12 tháng. Kích thước tổn thương không ảnh hưởng đáng kể đến kết quả. Các kết quả chi tiết được nêu trong bảng dưới đây.

Bảng 2 Kết quả vào thời điểm 12 tháng và 24 tháng trong nghiên cứu

FVF2598g (MARINA)

Đánh giá kết quả	Tháng	Giả được (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Mất < 15 chữ thị lực (%) ^a (Duy trì thị lực)	Tháng thứ 12	62%	95%
	Tháng thứ 24	53%	90%
Đạt được ≥15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	5%	34%
	Tháng thứ 24	4%	33%
Thay đổi trung bình về thị lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn) ^a	Tháng thứ 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Tháng thứ 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

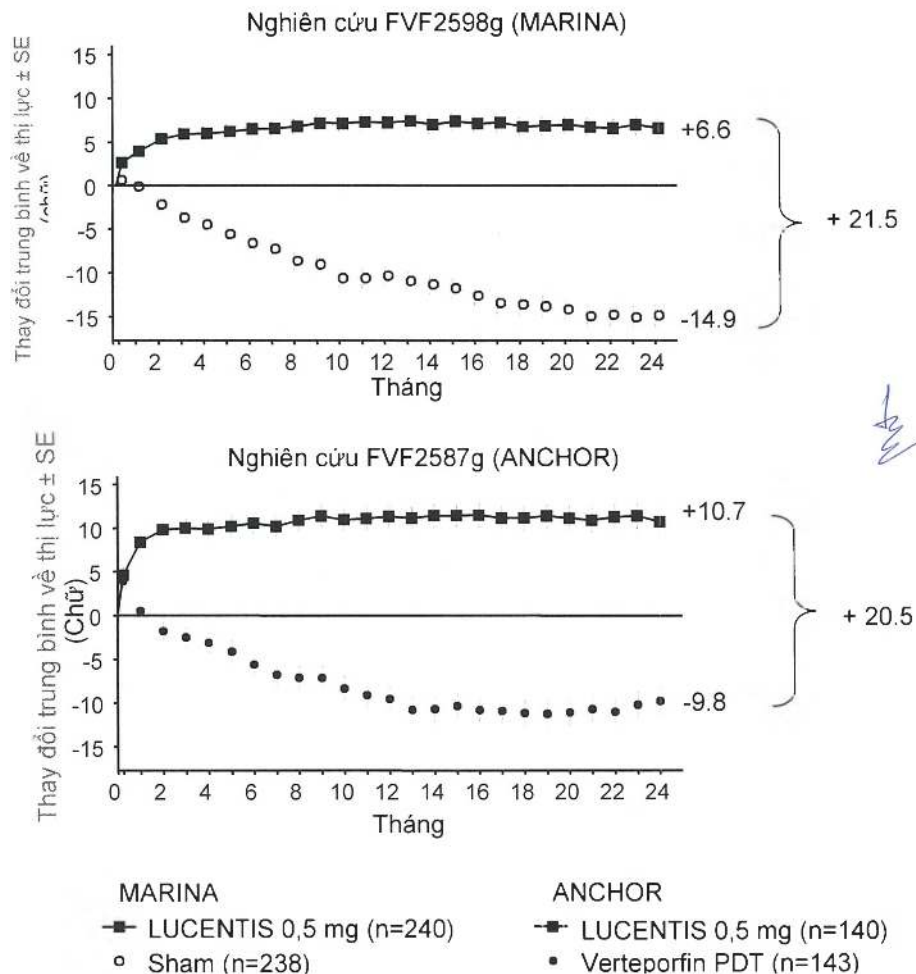
^a p<0,01

Bảng 3 Kết quả vào thời điểm 12 tháng và 24 tháng trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR)

Đánh giá kết quả	Tháng	Verteporfin PDT (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Mất < 15 chữ thị lực (%) ^a (Duy trì thị lực)	Tháng thứ 12	64%	96%
	Tháng thứ 24	66%	90%
Đạt được ≥15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	6%	40%
	Tháng thứ 24	6%	41%
Thay đổi trung bình về thị lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn) ^a	Tháng thứ 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Tháng thứ 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Hình 1 Thay đổi trung bình về thị lực từ mức cơ bản cho đến tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR): nhóm ITT



Ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis, nói chung, có sự tiến triển của tổn thương tân mạch hắc mạc có thể quan sát được ở mức tối thiểu. Vào tháng thứ 12, thay đổi trung bình về toàn bộ vùng tổn thương tân mạch hắc mạc là 0,1 đến 0,3 DA đối với Lucentis so với 2,3 - 2,6 DA ở nhóm chứng.

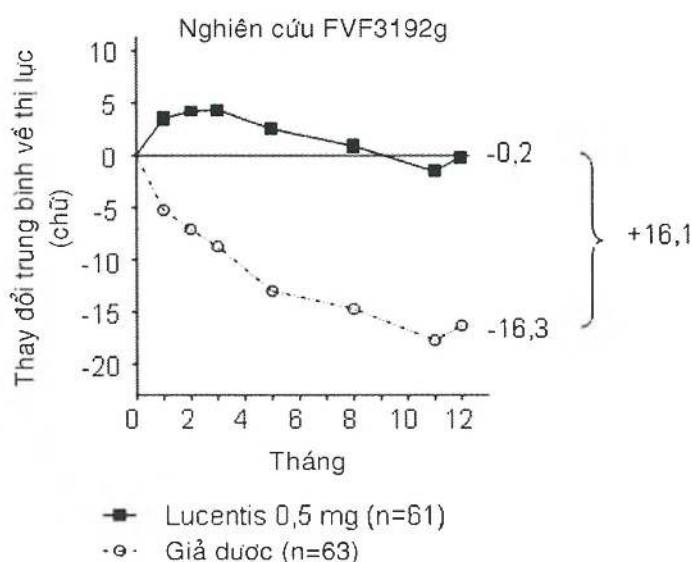
Kết quả từ cả hai thử nghiệm chỉ ra rằng việc tiếp tục điều trị với ranibizumab có thể có lợi cho cả những bệnh nhân mất ≥ 15 chữ theo kính điều chỉnh (BCVA) trong năm đầu điều trị.

Việc sử dụng Lucentis trên 24 tháng chưa được nghiên cứu.

Nghiên cứu FVF3192g (PIER) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả được trong 2 năm được tiến hành để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của Lucentis ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch (có hoặc không có tân mạch hắc mạc (CNV) dạng cổ điển). Các dữ liệu được ghi nhận cho đến cuối tháng thứ 12. Bệnh nhân được tiêm trong dịch kính Lucentis 0,3 mg hoặc 0,5 mg hoặc tiêm giả được 1 lần mỗi tháng trong 3 liều liên tiếp, sau đó là tiêm 1 liều mỗi 3 tháng. Tổng số 184 bệnh nhân được tham gia trong nghiên cứu này (Lucentis 0,3 mg: 60; Lucentis 0,5 mg: 61; giả được: 63); 171 bệnh nhân (93%) đã hoàn thành 12 tháng của nghiên cứu này. Bệnh nhân điều trị bằng Lucentis trong nghiên cứu PIER đã nhận trung bình tổng số 6 đợt điều trị trong 6 đợt có thể áp dụng từ lúc bắt đầu đến tháng thứ 12.

Trong nghiên cứu PIER, kết luận ban đầu về hiệu quả là sự thay đổi trung bình về thị lực ở thời điểm 12 tháng so với mức cơ bản (xem Hình 2). Sau sự tăng thị lực khởi đầu (sau khi tiêm liều hàng tháng), nói chung, những bệnh nhân mất thị lực được tiêm Lucentis 1 lần mỗi 3 tháng trở về mức cơ bản vào tháng thứ 12. Trong nghiên cứu PIER, hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis (90%) đều duy trì thị lực vào tháng thứ 12.

Hình 2 Thay đổi trung bình về thị lực từ mức cơ bản cho đến tháng thứ 12 trong nghiên cứu FVF3192g (PIER): nhóm ITT



Dữ liệu từ một nghiên cứu mở nhãn (PROTECT) trên 32 bệnh nhân trong 9 tháng đánh giá sự an toàn của việc sử dụng cùng thời điểm trong ngày verteporfin PDT và Lucentis 0,5 mg, cho thấy tỷ lệ viêm trong mắt sau điều trị khởi đầu là 6,3% (2 trong số 32 bệnh nhân).

Trong nghiên cứu MARINA, vào tháng thứ 12 những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis được ghi nhận, nói chung, có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê và lâm sàng về khả năng thực hiện

các hoạt động liên quan đến nhìn gần, nhìn xa và các hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác, được đánh giá bằng thang điểm NEI VFQ-25, trong khi những bệnh nhân dùng giả được cho thấy sự suy giảm khả năng trong việc thực hiện những hoạt động này. Ở thang điểm đánh giá hoạt động nhìn gần, bệnh nhân điều trị bằng Lucentis báo cáo tăng +10,4 điểm, trong khi bệnh nhân dùng giả được giảm 2,6 điểm ($p<0,01$). Ở thang điểm đánh giá hoạt động nhìn xa, bệnh nhân điều trị bằng Lucentis được ghi nhận tăng +7 điểm, trong khi bệnh nhân dùng giả được giảm 5,9 điểm ($p<0,01$). Ở thang điểm đánh giá hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác, bệnh nhân điều trị bằng Lucentis được ghi nhận tăng +6,8 điểm, trong khi bệnh nhân dùng giả được giảm 4,7 điểm ($p<0,01$).

Sự gia tăng này so với mức cơ bản ở một trong 3 thang điểm phụ VFQ-25 nêu trên vào tháng thứ 12 đã được duy trì vào tháng thứ 24 đối với bệnh nhân điều trị bằng Lucentis, trong khi ở nhóm tiêm giả được sự thay đổi trung bình so với mức cơ bản giảm thêm từ tháng thứ 12 đến tháng thứ 24 trong từng thang điểm phụ. Vì vậy, lợi ích điều trị của Lucentis so với điều trị giả được ở tháng thứ 24 cao hơn so với ở tháng thứ 12.

Trong nghiên cứu ANCHOR, vào tháng thứ 12 những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê và lâm sàng về khả năng thực hiện các hoạt động liên quan đến nhìn gần, nhìn xa và các hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác so với bệnh nhân điều trị bằng verteporfin PDT. Ở thang điểm đánh giá hoạt động nhìn gần, bệnh nhân điều trị bằng Lucentis 0,5 mg được ghi nhận tăng +9,1 điểm, trong khi bệnh nhân điều trị bằng verteporfin PDT tăng +3,7 điểm ($p<0,01$). Ở thang điểm đánh giá hoạt động nhìn xa, bệnh nhân điều trị với Lucentis được ghi nhận tăng +9,3 điểm, trong khi bệnh nhân điều trị bằng verteporfin PDT tăng 1,7 điểm ($p<0,01$). Ở thang điểm đánh giá hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác, bệnh nhân điều trị bằng Lucentis được ghi nhận tăng +8,9 điểm trong khi bệnh nhân điều trị bằng verteporfin PDT giảm 1,4 điểm ($p<0,01$). Trong nhóm dùng verteporfin PDT, sự cải thiện trung bình so với mức cơ bản theo thang điểm phụ đánh giá các hoạt động nhìn gần và hoạt động nhìn xa vào tháng thứ 12 đã bị mất vào tháng thứ 24, trong khi sự giảm trung bình so với mức cơ bản theo thang điểm phụ đánh giá hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác vào tháng thứ 12 đã được duy trì vào tháng thứ 24. Những thay đổi giữa tháng thứ 12 và tháng thứ 24 trong mỗi nhóm điều trị cho thấy kết quả duy trì hay lợi ích điều trị cao hơn của ranibizumab đối với verteporfin PDT khi so sánh ở tháng thứ 12, trong khi lợi ích điều trị của ranibizumab theo thang điểm phụ đánh giá hoạt động phụ thuộc đặc biệt vào thị giác là kém hơn ở tháng thứ 24 so với tháng thứ 12 (giá trị p trong khoảng từ 0,0023 đến 0,0006).

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR) là một nghiên cứu pha IIIb, mù đơn, đa trung tâm trong một năm trên những đối tượng không biết trước và đã được điều trị CNV do AMD trước đó. Mục đích nghiên cứu chính là đánh giá tỉ lệ bị các tác dụng phụ nghiêm trọng với mắt và ngoài mắt ở những đối tượng được điều trị 12 tháng. Hai nghìn ba trăm bảy mươi tám bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để tiêm trong dịch kính ranibizumab 0,3 mg hoặc 0,5 mg 1 lần mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp sau đó là điều trị lại nếu cần nhưng không quá 1 lần/tháng.

Nhìn chung, không quan sát thấy sự mất cân bằng giữa hai nhóm liều về tần suất của các tác dụng phụ với mắt và ngoài mắt. Có xu hướng tăng cao không đáng kể về mặt thống kê về tỉ lệ đột quỵ ở nhóm dùng 0,5 mg so với nhóm dùng 0,3 mg. Khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ đột quỵ nhìn chung là rộng (0,3% đến 1,3% ở nhóm dùng 0,3 mg so với 0,7% đến 2,0% ở nhóm dùng 0,5 mg). Số lượng đột quỵ là nhỏ ở cả hai nhóm liều và không có đủ bằng chứng để kết luận (hay bác bỏ) rằng có một sự khác nhau thực sự về tỉ lệ đột quỵ giữa các nhóm điều trị. Sự khác nhau về tỉ lệ đột quỵ có thể lớn hơn ở những bệnh nhân được biết là có những yếu tố nguy cơ của đột quỵ, bao gồm cả tiền sử đã bị đột quỵ trước đó hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

*** Thủ thuật tiêm giả được liên quan đến sự gây tê mắt theo cách giống như tiêm Lucentis trong dịch kính. Đầu của ống tiêm không kim lúc đó đè vào kết mạc và piston của ống tiêm không kim được đẩy xuống.*

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 đến 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 ở liều từ 0,05 đến 1,0 mg/l mắt.

Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu và sự biến mất của ranibizumab khỏi huyết thanh ở bệnh nhân 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/l mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh ($C_{\max}$) của ranibizumab đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường dao động ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh ($C_{\min}$) được dự đoán thường dao động ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ tồn lưu của Ranibizumab trong huyết thanh được dự đoán thấp hơn khoảng 90.000 lần so với nồng độ tồn lưu 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. 68% bệnh nhân (136 trong số 200) trong một phân tích dược động học ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu bị suy thận (46,5% nhẹ [50-80 ml/phút], 20% trung bình [30-50 ml/phút] và 1,5% nặng [< 30 ml/phút]). 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.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Tiêm ranibizumab trong dịch kính cả 2 bên cho khỉ cynomolgus với liều 0,25 mg/l mắt – 2 mg/l mắt 1 lần mỗi 2 tuần cho đến 26 tuần 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 trầm trọng 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 trầm trọng của viêm dịch kính tăng lên theo số lần tiêm. Tuy nhiên đã quan sát thấy dấu hiệu thuận nghịch trong thời gian hồi phục. Bản chất và thời gian viêm phần sau mắt gợi ý một đáp ứng tạo 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 là những thay đổi ở thủy tinh thể là thứ phát sau quá trình viêm trầm trọng. Tăng tạm thời áp suất nội nhãn 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 là dấu hiệu của tiến trình thoái hóa. Những thay đổi viêm dạng u hạt đã được ghi nhận ở đĩa thị trong một số trường hợp. Những thay đổi này ở phần sau của mắt giảm, và ở một số thời điểm 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 nhánh các động vật được điều trị.

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

Ở khỉ mang thai, việc điều trị bằng ranibizumab tiêm trong dịch kính không gây ra độc tính đối với sự phát triển của thai hoặc gây quái thai, và không có ảnh hưởng trên cân nặng 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.

Tuy nhiên do hạn chế của liệu sử dụng dùng tiêm trong dịch kính, các liệu có thể thực hiện được đã dùng trong nghiên cứu này không dẫn đến độc tính đối với vật mẹ mà chỉ là một bội số đối với liều hấp thu toàn thân ở người. 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 vậy, một trường hợp đã được mô tả là có nồng độ ranibizumab trong huyết thanh cao ở vật mẹ và có ranibizumab trong huyết thanh của thai, gợi ý là kháng thể kháng ranibizumab hoạt động như là một protein tải (chứa vùng Fc) đối với ranibizumab, do đó làm giảm độ thanh thải của chất này trong huyết thanh ở 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, cần thận trọng khi dùng ranibizumab ở phụ nữ có khả năng mang thai nói chung, và phụ nữ đang mang thai nói riêng.

TÁ DƯỢC

alpha, alpha-trehalose dihydrat

Histidine hydrochlorid, monohydrate

Histidine

Polysorbate 20

Nước pha tiêm.

TƯƠNG KÝ

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

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh 2°C đến 8°C.

Không làm đông lạnh.

Xem trên vỏ hộp.

Không dùng Lucentis quá hạn sử dụng được ghi “EXP” trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

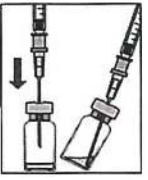
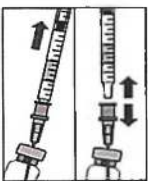
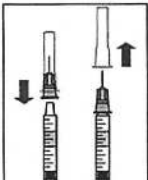
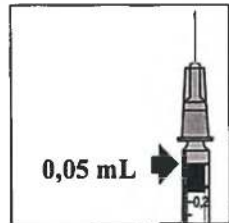
Dung dịch tiêm Lucentis chứa trong lọ thủy tinh (thủy tinh không màu loại I) với nút đậy bằng cao su chlorobutyl.

Một hộp chứa 1 lọ 0,23 ml, 1 kim lọc để rút thuốc trong lọ, 1 kim tiêm trong dịch kính, 1 ống tiêm để rút thuốc trong lọ và tiêm trong dịch kính.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Lọ thuốc chỉ dùng một lần (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Đề chuẩn bị thuốc Lucentis cho tiêm trong dịch kính, xin tuân thủ các chỉ dẫn sau đây:

A. 	1. Trước khi rút thuốc, phần ngoài của nút cao su của lọ phải được diệt khuẩn. 2. Lắp kim lọc 5 micrometer (được cung cấp sẵn) vào ống tiêm 1 mL (được cung cấp sẵn) trong điều kiện vô khuẩn. Ấn kim lọc vào giữa nút lọ cho đến khi kim chạm vào đáy lọ. 3. Rút toàn bộ lượng dịch trong lọ, giữ lọ ở vị trí thẳng đứng, hơi nghiêng để rút hết thuốc.
B. 	4. Phải đảm bảo rằng Pittông được kéo đủ ra sau khi rút thuốc trong lọ để rút hết thuốc trong kim lọc. 5. Để nguyên kim lọc lại trong lọ và tháo ống tiêm ra khỏi kim lọc. Kim lọc phải được vứt bỏ ngay sau khi rút thuốc và không được dùng để tiêm trong dịch kính.
C. 	6. Lắp kim tiêm (được cung cấp sẵn) chắc chắn trong điều kiện vô khuẩn vào ống tiêm. 7. Cần thận tháo nắp kim tiêm mà không làm tuột kim tiêm khỏi ống tiêm. Lưu ý: Giữ chặt trục màu vàng của kim tiêm trong khi tháo nắp.
D.  0,05 mL	8. Cần thận đuổi khí khỏi ống tiêm và chuẩn liều đến vạch 0,05 mL trên ống tiêm. Ống tiêm đã sẵn sàng để tiêm. Lưu ý: Không lau chùi kim tiêm. Không kéo ngược pittông.

Bất kỳ thuốc nào không dùng hoặc chất thải phải được hủy bỏ theo quy định của địa phương.

Lưu ý: Thuốc Lucentis phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein
Switzerland

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 5, 2010

® = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

LOUIS-GEORGES LASSONNERY
Chief Representative
The Representative Office of
Novartis Pharma Services AG in HCMC



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh