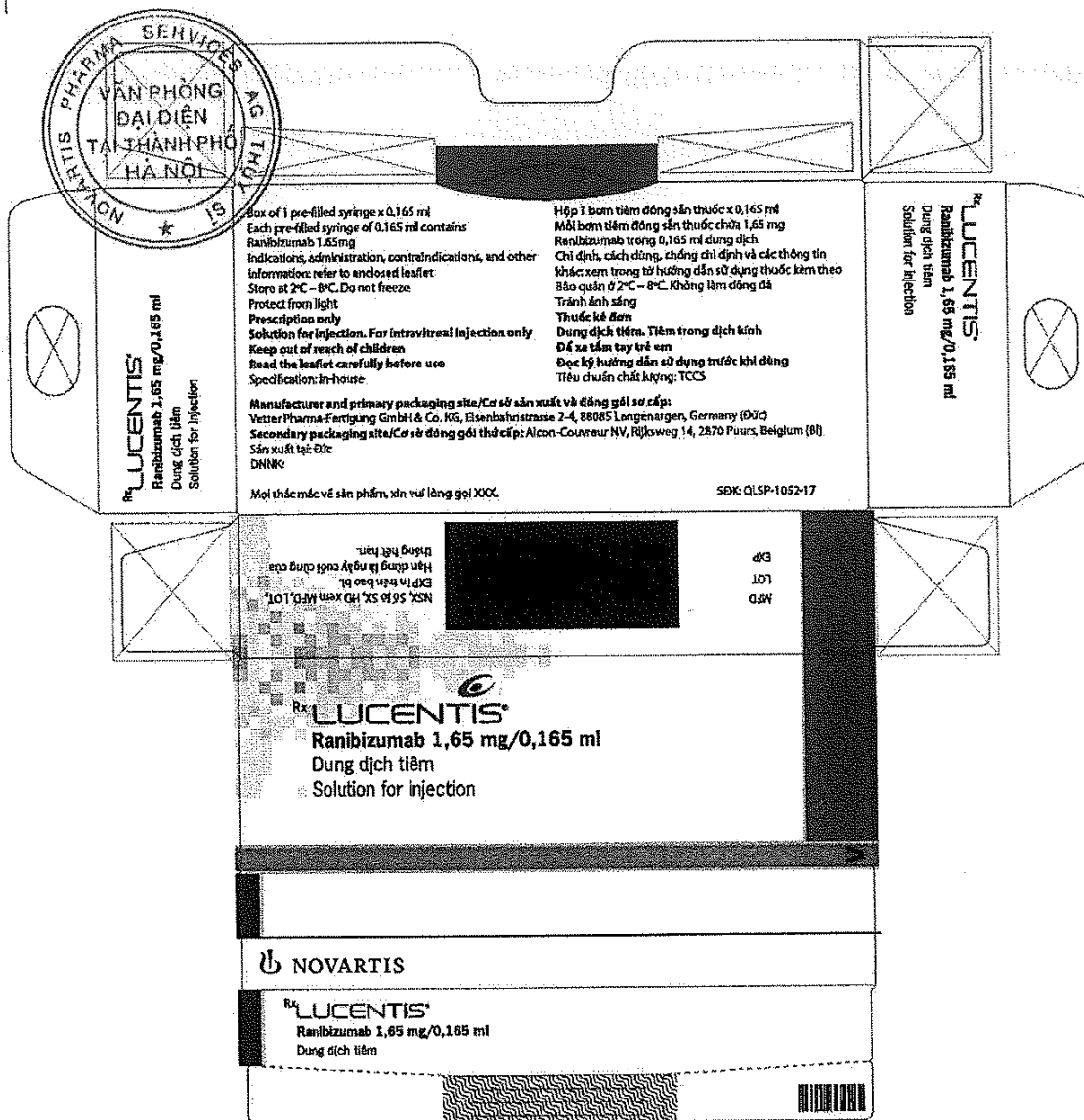




DA X
C
QU
DI
HỒ

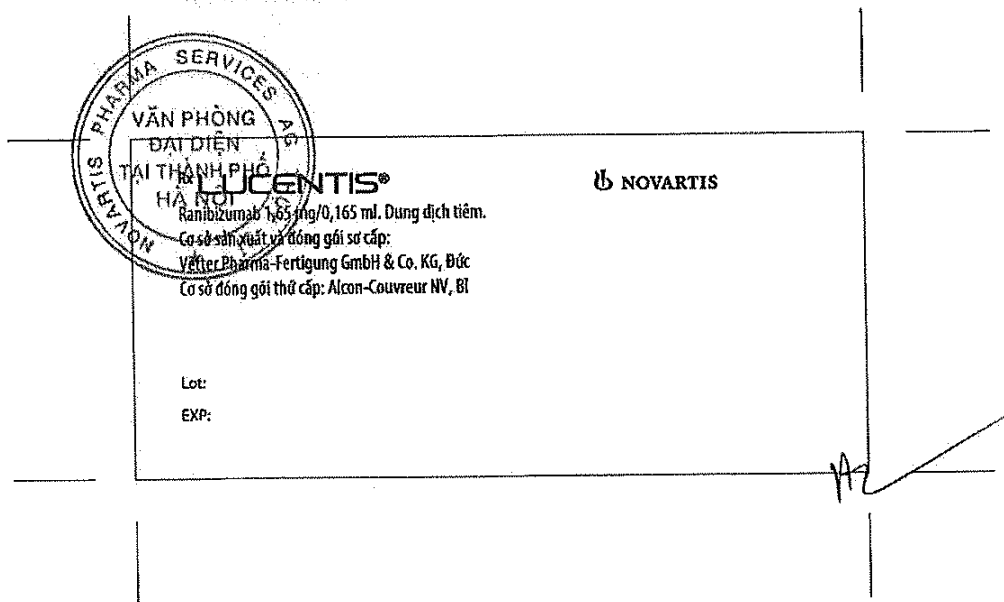
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHIÊ DUYỆT

FD/BS ngày 04 tháng 11 năm 2022
(theo công văn 18224/QLD-ĐK)

Printing Colours: Black
PANTONE 156 C
PANTONE 2915 C
PANTONE 5405 C
PANTONE 133 C

Technical Colours: Cutting
Ink/Vat/Ink/Free
Creasing
Perforating

Nhãn hộp

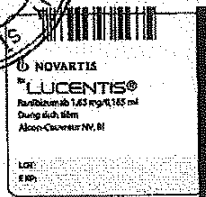
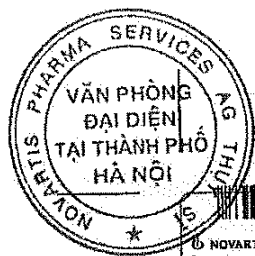


ĐƠN
VỤ
N L Y
C
T E

Printing Colours: Black

Technical Colours: Cutting

Nhấn trung gian



Handwritten signature

Handwritten signature

Printing Colours: Black
LumiColor
PANTONE 165 C
White

Technical Colours: Cutting



Nhấn bơm tiêm

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 6678 /QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 19 tháng 7 năm 2022

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã được cấp GĐKLH

Kính gửi: Công ty TNHH Novartis Việt Nam

Địa chỉ: Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh

Cục Quản lý Dược nhận được hồ sơ số tiếp nhận 491/VXSP ngày 19/11/2021 của công ty về việc bổ sung hồ sơ số tiếp nhận 472/TĐVXSP ngày 26/12/2019 về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành.

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ kết luận tại Biên bản họp Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành vắc xin, sinh phẩm đợt 44;

Căn cứ kết luận tại Biên bản thẩm định hồ sơ đăng ký thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý về việc cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Lucentis, số đăng ký: QLSP-1052-17.

Bảng so sánh thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược kèm theo Công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng, an toàn và hiệu quả đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

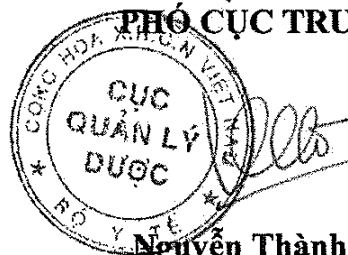
Sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với các nội dung đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về sản xuất và lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

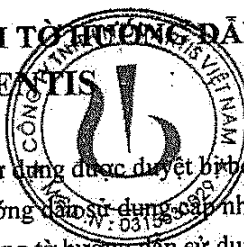
- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐK (Diu).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Thành Lâm

BẢNG TÓM TẮT THAY ĐỔI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG LUCENTIS



Ghi chú:

Phần chữ đỏ gạch ngang:

Phần nội dung trong tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt trước để cập nhật theo tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Phần chữ xanh dương:

Phần nội dung thêm vào trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Phần chữ xanh lá:

Phần nội dung được chuyển vị trí trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Rx LUCENTIS® Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.	Rx LUCENTIS® Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.	Nội dung không đổi
THÀNH PHẦN Thành phần hoạt chất Mỗi mL chứa 10 mg ranibizumab. Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 mL dung dịch. Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng giống như ở người được sản xuất từ tế bào của <i>Escherichia coli</i> bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp. Thành phần tá dược α,α-trehalose dihydrate, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-histidine, polysorbate 20, nước để tiêm.	THÀNH PHẦN Thành phần hoạt chất Mỗi Một mL chứa 10 mg ranibizumab*. Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 0,165 mg/mL, tương đương với 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 mL dung dịch. <u>Một bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể rút được thể tích 0.1 mL. Dạng đóng gói này nhằm cung cấp lượng thuốc được dùng để phân phối một liều là 0,05 mL chứa 0,5 mg ranibizumab</u> * Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng giống như ở người được sản xuất từ tế bào của <i>Escherichia coli</i> bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp. Thành phần tá dược α,α-Trehalose dihydrate, <u>L-L</u> -histidine hydrochloride monohydrate, <u>L-L</u> -histidine, polysorbate 20, nước để tiêm.	Nội dung không đổi Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020
DẠNG BẢO CHẾ Dung dịch tiêm. Lucentis được cung cấp trong một bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Dung dịch nước vô khuẩn, trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không có chất bảo quản.	DẠNG BẢO CHẾ Dung dịch tiêm. Lucentis được cung cấp trong một bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Dung dịch nước vô khuẩn, trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không có chất bảo quản.	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020

ĐÃ PHÊ DUYỆT
TĐ/BS ngày 19 tháng 7 năm 2022
(theo công văn 6678 D-ĐK)

60

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)	
CHỈ ĐỊNH Lucentis được chỉ định để: • điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch (thể ướt) • điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) • điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM) • điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) • điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh hoặc tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm)	CHỈ ĐỊNH Lucentis được chỉ định ở người lớn để: • <u>Điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch (thể ướt)</u> • <u>Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME)</u> • <u>Điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR)</u> • điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) • điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM) • điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) • <u>Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh hoặc tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm)</u> • <u>Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV)</u>	Bổ sung chỉ định mới
LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG Liều dùng 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 tiêm một lần trong dịch kính. Liều này tương đương cho một thể tích tiêm 0,05 mL. Khoảng cách giữa hai liều tiêm trong cùng 1 mắt không nên ngắn hơn 1 tháng. Nhóm bệnh nhân mục tiêu nói chung <u>Điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt, suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) hoặc do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) hoặc do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM)</u> Việc điều trị được bắt đầu với 1 mũi tiêm mỗi tháng cho đến khi đạt được thị lực tối đa và/hoặc không có dấu hiệu hoạt động của bệnh.	LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG Liều dùng Lucentis phải được <u>sử dụng</u> bởi bác sĩ chuyên khoa mắt có đủ kinh nghiệm <u>sử dụng</u> tiêm trong dịch kính. Liều dùng Liều Lucentis được khuyến cáo là 0,5 mg tiêm một lần trong dịch kính. Liều này tương đương cho một thể tích tiêm 0,05 mL. Khoảng cách giữa hai liều tiêm trong cùng <u>một</u> mắt <u>không nên ngắn hơn tối thiểu 1 tháng 4 tuần</u>. Nhóm bệnh nhân mục tiêu nói chung <u>Điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt, suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) hoặc do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) hoặc do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM)</u> Việc điều trị được bắt đầu với <u>một</u> mũi tiêm mỗi tháng cho đến khi đạt được thị lực tối đa và/hoặc không có dấu hiệu hoạt động của bệnh, ví dụ không có sự thay đổi về thị lực và các dấu hiệu và các triệu chứng khác khi đang điều trị. Ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt, suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra bởi bệnh đái tháo đường (DME), bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) và phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), có thể cần dùng ba hoặc liên tục nhiều mũi tiêm hơn mỗi tháng khi bắt đầu điều trị.	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)	
Sau đó, khoảng cách theo dõi và điều trị nên được bác sỹ xác định và cần dựa trên hoạt động của bệnh thông qua việc đánh giá thị lực và/hoặc các thông số giải phẫu. Việc theo dõi hoạt động bệnh có thể bao gồm thăm khám lâm sàng, kiểm tra chức năng hay các kỹ thuật hình ảnh (ví dụ chụp cắt lớp cổ kết quang học hoặc chụp mạch máu huỳnh quang). Nếu bệnh nhân đang được điều trị theo phác đồ điều trị và mở rộng (treat-and-extend), khoảng cách điều trị có thể được mở rộng từng bước cho đến khi có các dấu hiệu hoạt động của bệnh hoặc suy giảm thị lực tái phát. Khoảng cách điều trị nên được mở rộng thêm không vượt quá hai tuần một lần đối với thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc, hoặc thêm 1 tháng một lần đối với phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc (BRVO). Nếu hoạt động của bệnh tái phát, nên rút ngắn khoảng cách điều trị cho phù hợp. Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc nên được xác định trên từng bệnh nhân dựa trên hoạt động của bệnh. Khi điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý, nhiều bệnh nhân chỉ cần 1 đến 2 mũi tiêm trong năm đầu tiên, trong khi một số bệnh nhân có thể cần điều trị thường xuyên hơn (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Lucentis và phương pháp laser quang đông ở bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) Lucentis đã được sử dụng đồng thời với phương pháp laser quang đông trong một số thử nghiệm lâm sàng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Khi dùng trong cùng ngày, Lucentis nên được dùng ít nhất 30 phút sau khi laser quang đông. Lucentis có thể được dùng cho bệnh nhân đã dùng phương pháp quang đông bằng laser trước đó.	Sau đó, khoảng cách theo dõi và điều trị nên được bác sỹ xác định và cần dựa trên hoạt động của bệnh thông qua việc đánh giá thị lực và/hoặc các thông số giải phẫu. <u>Nếu theo đánh giá của bác sỹ, các thông số về thị lực và giải phẫu cho thấy việc tiếp tục điều trị không đem lại lợi ích cho bệnh nhân, nên ngừng điều trị bằng Lucentis.</u> Việc Theo dõi hoạt động bệnh có thể bao gồm thăm khám lâm sàng, kiểm tra chức năng hoặc các kỹ thuật hình ảnh (ví dụ chụp cắt lớp liền kết quang học hoặc chụp mạch máu huỳnh quang). Nếu bệnh nhân đang được điều trị theo phác đồ điều trị và mở rộng (treat-and-extend), <u>một khi đạt được thị lực tối ưu và/hoặc không có các dấu hiệu hoạt động của bệnh</u>, khoảng cách điều trị có thể được mở rộng từng bước cho đến khi có các dấu hiệu hoạt động của bệnh hoặc suy giảm thị lực tái phát. Khoảng cách điều trị nên được mở rộng thêm không vượt quá hai tuần một lần đối với thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc và <u>có thể mở rộng thêm lên đến hoặc thêm một</u> tháng một lần đối với <u>phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc (BRVO). Đối với bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) và tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), khoảng cách điều trị cũng có thể được mở rộng dần, tuy nhiên chưa có đầy đủ dữ liệu để kết luận về độ dài của các khoảng cách điều trị.</u> Nếu hoạt động của bệnh tái phát, nên rút ngắn khoảng cách điều trị cho phù hợp. Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) nên được xác định trên từng bệnh nhân dựa trên hoạt động của bệnh. <u>Một vài bệnh nhân có thể chỉ cần tiêm một</u> lần trong 12 tháng đầu tiên; <u>một số khác cần điều trị thường xuyên hơn, bao gồm tiêm mỗi tháng một</u> lần. Khi Trong điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM), nhiều bệnh nhân chỉ cần 1 đến 2 mũi tiêm trong năm đầu tiên, trong khi một số bệnh nhân có thể cần điều trị thường xuyên hơn (xem phần <u>CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC</u>). Lucentis và phương pháp laser quang đông ở bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) <u>Có một số kinh nghiệm trong việc sử dụng Lucentis đã được sử dụng đồng thời với phương pháp laser quang đông trong một số thử nghiệm lâm sàng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC).</u> Khi dùng trong cùng ngày, Lucentis nên được dùng ít nhất 30 phút sau khi laser quang đông. Lucentis có thể được dùng cho bệnh nhân đã dùng phương pháp quang đông bằng laser trước đó.	

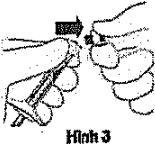
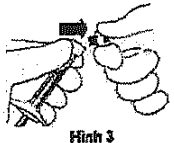
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Các nhóm bệnh nhân đặc biệt Suy gan Lucentis chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, vì lượng phơi nhiễm toàn thân không đáng kể, không có giới hạn 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 ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG/ĐƯỢC ĐỘNG HỌC). Bệnh nhi Không khuyến cáo dùng Lucentis cho trẻ em và thiếu niên do chưa đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả ở những phân nhóm bệnh nhân này. Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi bị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG, bệnh nhi) Bệnh nhân cao tuổi Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Còn hạn chế kinh nghiệm sử dụng cho những bệnh nhân suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra do đái tháo đường (DME) trên 75 tuổi. Cách dùng Cũng như tất cả các thuốc dùng đường tiêm, phải kiểm tra kỹ Lucentis bằng mắt về tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng. Quy trình tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn, bao gồm	Lucentis và trị liệu quang đông học với verteporfin ở bệnh nhân tân mạch hắc mạc thứ phát do căn thi bệnh lý Không có kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời Lucentis và verteporfin. Các nhóm bệnh nhân đặc biệt Suy gan Lucentis chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Tuy nhiên, vì lượng phơi nhiễm toàn thân không đáng kể, không cần cân nhắc có giới hạn 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 ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC/ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG/ĐƯỢC ĐỘNG HỌC). Bệnh nhân cao tuổi Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Còn hạn chế kinh nghiệm sử dụng cho những bệnh nhân suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra do đái tháo đường (DME) trên 75 tuổi. Bệnh nhi Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo dùng Lucentis cho trẻ em và thiếu niên do chưa đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả ở những phân nhóm bệnh nhân này. Có dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi bị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc được mô tả ở mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC. (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG, bệnh nhi) Bệnh nhân cao tuổi Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Còn hạn chế kinh nghiệm sử dụng cho những bệnh nhân suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra do đái tháo đường (DME) trên 75 tuổi. Cách dùng Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần để tiêm dịch kính. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa lượng thuốc nhiều hơn liều khuyến cáo là 0.5 mg. Không sử dụng toàn bộ thể tích có thể rút ra từ bơm tiêm đóng sẵn thuốc (0,1 ml). Bỏ phần thể tích thừa trước khi tiêm. Tiêm toàn bộ thể tích trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể dẫn đến quá liều. Để loại bỏ bọt khí cùng lượng thuốc thừa, đẩy piston từ từ cho đến khi canh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều màu đen trên bơm tiêm (tương đương với 0,05 ml, tức là 0.5 mg ranibizumab). Cũng như tất cả các thuốc dùng đường tiêm, phải kiểm tra kỹ Lucentis bằng mắt về tiểu phân và sự đổi màu trước khi sử dụng. Quy trình Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn, bao gồm việc sử dụng chất khử khuẩn bàn tay phẫu thuật, găng vô khuẩn,	

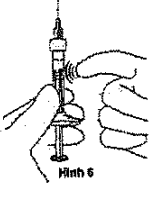
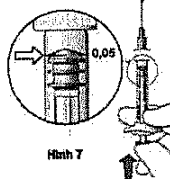
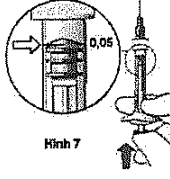
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt <i>(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật <i>(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)</i>	
việc sử dụng chất khử khuẩn bàn tay phẫu thuật, găng vô khuẩn, drap vô khuẩn, băng mí mắt vô khuẩn (hoặc dụng cụ tương đương). Dụng cụ chọc hút vô khuẩn nên sẵn có như một biện pháp phòng ngừa. Cần đánh giá cẩn thận tiền sử phản ứng quá mẫn của bệnh nhân trước khi thực hiện thủ thuật tiêm trong dịch kính (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH). Cần gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn dùng tại chỗ phổ rộng để khử khuẩn da quanh mắt, mí mắt và bề mặt của mắt trước khi tiêm. Về cách chuẩn bị thuốc Lucentis, xem phần HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ. Kim tiêm nên được tiêm cắm sâu 3,5 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Sau đó bơm vào 0,05 mL, nên luân phiên vị trí tiêm trên cùng mạc mắt cho những mũi tiêm tiếp theo. Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG). Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô trùng. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu bao bì bị hư hỏng. Sự vô trùng của bơm tiêm đóng sẵn thuốc không được đảm bảo trừ khi khay vẫn còn được niêm kín. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu dung dịch bị đổi màu, vẩn đục hoặc có chứa các hạt nhỏ. Đề tiêm trong dịch kính, nên dùng một kim tiêm 30G x ½ inch. Đề chuẩn bị thuốc Lucentis cho tiêm trong dịch kính, xin tuân thủ các hướng dẫn sử dụng sau đây:	<u>vải phủ drap vô khuẩn và</u>, băng mí mắt vô khuẩn (hoặc dụng cụ tương đương) và có sẵn dụng cụ chọc hút vô khuẩn (nếu cần). <u>Dụng cụ chọc hút vô khuẩn nên sẵn có như một biện pháp phòng ngừa.</u> Cần đánh giá cẩn thận tiền sử phản ứng quá mẫn <u>của</u> bệnh nhân trước khi thực hiện thủ thuật tiêm trong dịch kính (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH). Cần gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn dùng tại chỗ phổ rộng để khử khuẩn da quanh mắt, mí mắt và bề mặt của mắt trước khi tiêm <u>phù hợp với hướng dẫn tại địa phương.</u> Về cách chuẩn bị thuốc Lucentis, xem phần HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ. Kim tiêm nên được tiêm cắm sâu 3,5 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Sau đó <u>bơm tiêm</u> vào 0,05 mL, nên <u>luân phiên</u> vị trí tiêm khác trên cùng mạc mắt cho những mũi tiêm tiếp theo. <u>Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ nên sử dụng cho một mắt.</u> Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần. (xem phần <u>LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG</u>). Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô <u>trùng khuẩn</u>. Không sử dụng <u>bơm tiêm đóng sẵn thuốc</u> <u>sản phẩm</u> nếu bao bì bị hư hỏng. Sự vô <u>khẩn trùng</u> của bơm tiêm đóng sẵn thuốc không được đảm bảo trừ khi khay vẫn còn được niêm kín. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu dung dịch bị đổi màu, vẩn đục hoặc có chứa các hạt nhỏ. <u>Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa lượng thuốc nhiều hơn liều khuyến cáo là 0.5 mg. Không sử dụng toàn bộ thể tích có thể rút ra từ bơm tiêm đóng sẵn thuốc (0.1 ml). Bỏ phần thể tích thừa trước khi tiêm. Tiêm toàn bộ thể tích trong bơm tiêm đóng sẵn thuốc có thể dẫn đến quá liều. Để loại bỏ bọt khí cùng lượng thuốc thừa, đẩy piston từ từ cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều màu đen trên bơm tiêm (tương đương với 0.05 mL, tức là 0.5 mg ranibizumab).</u> Đề tiêm trong dịch kính, nên dùng một kim tiêm 30G x ½ inch. Đề chuẩn bị thuốc Lucentis cho tiêm trong dịch kính, xin tuân thủ các hướng dẫn sử dụng sau đây:	

C.

✓

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)		
Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh	Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
	Đọc kỹ tất cả các hướng dẫn trước khi sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ sử dụng một lần. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn. Không sử dụng sản phẩm nếu bao bì bị hư hỏng. Việc mở khay được niêm kín và tất cả các bước tiếp theo phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Lưu ý: Phải định liều đến 0,05 mL		<u>Hướng dẫn</u>	Đọc kỹ tất cả các hướng dẫn trước khi sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ sử dụng một lần. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn. Không sử dụng sản phẩm nếu bao bì bị hư hỏng. Việc mở khay được niêm kín và tất cả các bước tiếp theo phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Lưu ý: Phải định liều đến 0,05 mL	
Mô tả bơm tiêm đóng sẵn thuốc	Hình 1		Mô tả bơm tiêm đóng sẵn thuốc	Hình 1	
Chuẩn bị	1. Phải chắc chắn là hộp thuốc của bạn có chứa: • 1 bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn trong một khay được niêm kín. 2. Gỡ nắp khỏi khay chứa bơm tiêm và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, lấy bơm tiêm ra một cách cẩn thận.		Chuẩn bị	1. Phải chắc chắn là hộp thuốc của bạn có chứa: • 1 bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn trong một khay được niêm kín. 2. Gỡ nắp khỏi khay chứa bơm tiêm và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, lấy bơm tiêm ra một cách cẩn thận.	
Kiểm tra bơm tiêm	3. Kiểm tra để chắc chắn: • nắp bơm tiêm không bị tách ra khỏi khóa Luer. • bơm tiêm không bị hư hỏng. • dung dịch thuốc trông trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không chứa bất kỳ tiểu phân nào.		Kiểm tra bơm tiêm	3. Kiểm tra để chắc chắn: • nắp bơm tiêm không bị tách ra khỏi khóa Luer. • bơm tiêm không bị hư hỏng. • dung dịch thuốc trông trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không chứa bất kỳ tiểu phân nào. CL	

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)		
	4. Nếu bất kỳ điều nào nói trên không đúng thì loại bỏ bơm tiêm đóng sẵn thuốc và sử dụng một cái mới.			4. Nếu bất kỳ điều nào nói trên không đúng thì loại bỏ bơm tiêm đóng sẵn thuốc và sử dụng một cái mới.	
Tháo nắp bơm tiêm	5. Bật nắp bơm tiêm đánh tách (không xoay hoặc vặn) (xem Hình 2).	 Hình 2	Tháo nắp bơm tiêm	5. Bật nắp bơm tiêm đánh tách (không xoay hoặc vặn) (xem Hình 2).	 Hình 2
	6. Loại bỏ nắp bơm tiêm (xem Hình 3).	 Hình 3		6. Loại bỏ nắp bơm tiêm (xem Hình 3).	 Hình 3
Gắn kim	7. Gắn chặt một kim tiêm vô khuẩn 30G x 1/2" inch vào bơm tiêm <u>vô khuẩn</u> bằng cách vặn chặt vào khóa Luer (xem Hình 4). 8. Cần thận tháo nắp kim bằng cách kéo nó thẳng ra (xem Hình 5). Lưu ý: Không lau kim bất cứ lúc nào.	 Hình 4  Hình 5	Gắn kim	7. Gắn chặt một kim tiêm vô khuẩn 30G x 1/2" inch vào bơm tiêm <u>vô khuẩn</u> bằng cách vặn chặt vào khóa Luer (xem Hình 4). 8. Cần thận tháo nắp kim bằng cách kéo nó thẳng ra (xem Hình 5). Lưu ý: Không lau kim bất cứ lúc nào.	 Hình 4  Hình 5

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)		
Đẩy bọt khí ra	9. Cầm bơm tiêm thẳng đứng. 10. Nếu có bất kỳ bọt khí nào, dùng ngón tay gõ nhẹ vào bơm tiêm cho đến khi các bọt khí di chuyển lên trên đỉnh (xem Hình 6).		Đẩy bọt khí ra	9. Cầm bơm tiêm thẳng đứng. 10. Nếu có bất kỳ bọt khí nào, dùng ngón tay gõ nhẹ vào bơm tiêm cho đến khi các bọt khí di chuyển lên trên đỉnh (xem Hình 6).	
Định liều	11. Cầm bơm tiêm ngang tầm mắt và cẩn thận đẩy piston cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều (xem Hình 7). Điều này sẽ đẩy không khí và dung dịch thừa ra và định liều đến 0,05 mL. Lưu ý: cần piston không gắn với nút cao su – điều này là để ngăn chặn không khí bị hút vào bơm tiêm.		Định liều	11. Cầm bơm tiêm ngang tầm mắt và cẩn thận đẩy piston cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều (xem Hình 7). ⚠ Điều này sẽ đẩy không khí và dung dịch thừa ra và định liều đến 0,05 mL. Lưu ý: cần piston không gắn với nút cao su – điều này là để ngăn chặn không khí bị hút vào bơm tiêm.	
Tiêm	Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn 12. Kim tiêm nên được đưa 3,0 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. 13. Bơm từ từ cho đến khi nút cao su đến được đáy của bơm tiêm để phân phối một thể tích 0,05 mL. 14. Nên sử dụng các vị trí cũng mạc khác đối với các mũi tiêm tiếp theo. 15. Sau khi tiêm, không đẩy nắp kim lại hoặc		Tiêm	Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn 12. Kim tiêm nên được đưa 3,50 – 4,0 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. 13. Bơm-Tiêm từ từ cho đến khi nút cao su đến được đáy của bơm tiêm để phân phối một thể tích 0,05 mL. 14. Nên sử dụng các vị trí cũng mạc khác đối với các mũi tiêm tiếp theo. 15. —Sau khi tiêm, không đẩy nắp kim lại hoặc tách kim ra khỏi bơm tiêm. Loại bỏ bơm tiêm đã sử dụng	

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018) tách kim ra khỏi bơm tiêm. Loại bỏ bơm tiêm đã sử dụng cùng với kim trong thùng chứa chất thải sắc nhọn hoặc theo quy định của địa phương.	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0) cùng với kim trong thùng chứa chất thải sắc nhọn hoặc theo quy định của địa phương.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của tá dược Bệnh nhân đang có hoặc nghi ngờ bị nhiễm trùng mắt hoặc quanh mắt Bệnh nhân đang có viêm trong mắt	CHỐNG CHỈ ĐỊNH Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần nào của tá dược <u>liệt kê ở mục Thành phần tá dược</u>. Bệnh nhân đang có hoặc nghi ngờ bị nhiễm trùng mắt hoặc quanh mắt. Bệnh nhân đang có viêm trong mắt <u>nội nhãn nang</u>.
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Các phản ứng liên quan tiêm trong dịch kính Tiêm trong dịch kính, kể cả tiêm Lucentis, có liên quan đến viêm nội nhãn, viêm trong mắt, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc, đục thủy tinh thể do chấn thương trong điều trị (Xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Phải luôn luôn áp dụng kỹ thuật tiêm vô khuẩn đúng khi sử dụng Lucentis. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi suốt tuần lễ sau khi tiêm để điều trị sớm nếu xảy ra nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất cứ triệu chứng nào nghi ngờ viêm nội nhãn hoặc bất cứ tình trạng nào được đề cập ở trên. Tăng áp lực nội nhãn Đã ghi nhận tăng áp lực nội nhãn thoáng qua (IOP) trong vòng 60 phút sau khi tiêm Lucentis. Tăng áp lực nội nhãn kéo dài cũng được ghi nhận (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Vì vậy cả áp lực nội nhãn và tình trạng tưới máu đầu thần kinh thị - phải được theo dõi và xử trí thích hợp. Bệnh nhân phải được thông báo về các triệu chứng của các phản ứng bất lợi tiềm tàng và được hướng dẫn để thông báo cho thầy thuốc nếu họ có các dấu hiệu như đau mắt hoặc tăng sự khó chịu, tình trạng đỏ mắt nặng hơn, mờ hoặc giảm thị lực, tăng số lượng của các hạt tiểu phân nhỏ trong tầm nhìn của họ, hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Điều trị đồng thời cả hai mắt Các dữ liệu còn hạn chế trong việc sử dụng Lucentis đồng thời trên cả 2 mắt (bao gồm việc dùng trong cùng 1 ngày) không cho thấy nguy cơ tăng các biến cố bất lợi toàn thân so với khi điều trị trên một mắt. Miễn dịch	CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG <u>Các phản ứng liên quan tiêm trong dịch kính</u> Tiêm trong dịch kính, kể cả tiêm Lucentis, có liên quan đến viêm nội nhãn có mù, viêm nội nhãn trong mắt, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc, đục thủy tinh thể do chấn thương trong điều trị (Xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Phải luôn luôn áp dụng kỹ thuật tiêm vô khuẩn đúng khi sử dụng Lucentis. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi suốt tuần lễ sau khi tiêm để điều trị sớm nếu xảy ra nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất cứ triệu chứng nào nghi ngờ viêm nội nhãn <u>có mù</u> hoặc bất cứ tình trạng nào được đề cập ở trên. <u>Tăng áp lực nội nhãn</u> Đã ghi nhận tăng áp lực nội nhãn thoáng qua (IOP) trong vòng 60 phút sau khi tiêm Lucentis. Tăng áp lực nội nhãn kéo dài cũng được ghi nhận (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Vì vậy cả <u>Vì vậy cả</u> áp lực nội nhãn và tình trạng tưới máu đầu thần kinh thị <u>đều</u> —phải được theo dõi và xử trí thích hợp. Bệnh nhân phải được thông báo về các triệu chứng của các phản ứng bất lợi tiềm tàng và được hướng dẫn để thông báo cho thầy thuốc <u>bác sĩ</u> nếu họ có các dấu hiệu như đau mắt hoặc tăng sự khó chịu, tình trạng đỏ mắt nặng hơn, mờ hoặc giảm thị lực, tăng số lượng của các hạt tiểu phân nhỏ trong tầm nhìn của họ, hoặc tăng nhạy cảm với ánh sáng (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). <u>Điều trị đồng thời cả hai mắt</u> Các dữ liệu còn hạn chế trong việc sử dụng Lucentis đồng thời trên cả 2 mắt (bao gồm việc dùng trong cùng 1 ngày) không cho thấy nguy cơ tăng các biến cố bất lợi toàn thân so với khi điều trị trên một mắt. <u>Miễn dịch</u>

10 hướng dẫn sử dụng thuốc được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	10 hướng dẫn sử dụng thuốc đang được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)
Lucentis có khả năng sinh miễn dịch. Do có tiềm năng về tăng phơi nhiễm toàn thân ở những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường, không thể loại trừ nguy cơ phát triển quá mẫn ở những bệnh nhân này. Cũng cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo nếu có tăng độ nặng của viêm nội nhãn, có thể là một dấu hiệu lâm sàng do sự hình thành kháng thể trong nội nhãn. Dùng phối hợp với các thuốc ức chế VEGF (yếu tố kích thích phát triển nội mô mạch máu) Không nên dùng đồng thời Lucentis với các thuốc kháng VEGF khác (toàn thân hay tại mắt). Ngưng dùng Lucentis Ngưng liều Lucentis và không nên điều trị trở lại sớm hơn lịch trình điều trị tiếp theo trong các trường hợp: - Thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) giảm hơn 30 chữ so với lần đánh giá thị lực gần nhất; - Áp lực nội nhãn tăng ≥ 30 mmHg; - Rách võng mạc; - Xuất huyết dưới võng mạc ảnh hưởng hố trung tâm hoặc kích thước của vùng xuất huyết $\geq 50\%$ của toàn bộ sang thương; - Phẫu thuật nội nhãn được thực hiện 28 ngày trước hoặc được lên kế hoạch thực hiện 28 ngày sau. Rách biểu mô sắc tố võng mạc Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phát sinh rách biểu mô sắc tố võng mạc sau khi trị liệu bằng kháng VEGF trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt và có khả năng cả các dạng khác của tân mạch hắc mạc bao gồm bong biểu mô sắc tố võng mạc diện rộng và/hoặc mức độ cao. Khi bắt đầu điều trị bằng ranibizumab, cần thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có các nguy cơ về rách biểu mô sắc tố võng mạc này. Bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm Nên ngưng điều trị ở những bệnh nhân bị bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm giai đoạn 3 và 4. Bệnh nhân còn giới hạn thông tin	Lucentis có khả năng sinh miễn dịch. Do có tiềm năng về tăng phơi nhiễm toàn thân ở những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường, không thể loại trừ nguy cơ phát triển quá mẫn ở những bệnh nhân này. Cũng cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo nếu có tăng độ nặng của viêm nội nhãn, có thể là một dấu hiệu lâm sàng do sự hình thành kháng thể trong nội nhãn. Dùng phối hợp với các thuốc ức chế VEGF (yếu tố kích thích phát triển nội mô mạch máu) Không nên dùng đồng thời Lucentis với các thuốc kháng VEGF khác (toàn thân hay tại mắt). Ngưng dùng Lucentis Ngưng liều Lucentis và không nên điều trị trở lại sớm hơn lịch trình điều trị tiếp theo trong các trường hợp: - Thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) giảm $\geq$ hơn 30 chữ so với lần đánh giá thị lực gần nhất; - Áp lực nội nhãn tăng ≥ 30 mmHg; - Rách võng mạc; - Xuất huyết dưới võng mạc ảnh hưởng hố trung tâm hoặc kích thước của vùng xuất huyết $\geq 50\%$ của toàn bộ sang thương; - Phẫu thuật nội nhãn được thực hiện 28 ngày trước hoặc được lên kế hoạch thực hiện 28 ngày sau. Rách biểu mô sắc tố võng mạc Các yếu tố nguy cơ liên quan đến phát sinh rách biểu mô sắc tố võng mạc sau khi trị liệu bằng kháng VEGF trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt và có khả năng cả các dạng khác của tân mạch hắc mạc, bao gồm bong biểu mô sắc tố võng mạc diện rộng và/hoặc mức độ cao. Khi bắt đầu điều trị bằng ranibizumab, cần thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có các nguy cơ về rách biểu mô sắc tố võng mạc này. Bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm Nên ngưng điều trị ở những bệnh nhân bị bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm giai đoạn 3 hoặc và 4. Bệnh nhân còn giới hạn thông tin

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)	
Có ít kinh nghiệm trong việc điều trị những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường type I. Lucentis chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước đây đã được tiêm trong dịch kính, ở những bệnh nhân đang bị nhiễm khuẩn toàn thân, bệnh vồng mạc tăng sinh do đái tháo đường hoặc ở các bệnh nhân có bệnh mắt kèm theo như bong võng mạc hoặc lỗ hoàng điểm. Cũng không có kinh nghiệm về việc điều trị Lucentis ở bệnh nhân đái tháo đường có HbA1c trên 12% và tăng huyết áp chưa được kiểm soát. Do thiếu thông tin, nên khuyến cáo các bác sỹ nên cân nhắc khi điều trị những bệnh nhân này. Không có đủ dữ liệu để kết luận ảnh hưởng của Lucentis trên bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch võng mạc có dấu hiệu mất chức năng thị giác không hồi phục do thiếu máu cục bộ. Có sự hạn chế về dữ liệu hiệu lực của Lucentis trên đối tượng bệnh nhân cận thị bệnh lý đã điều trị không thành công trước đó với trị liệu quang động học (PDT) với verteporfin. Ngoài ra, trong khi hiệu lực của Lucentis đã được xác định trên đối tượng bệnh nhân với sang thương ngay dưới hoặc bên cạnh lõm trung tâm thì ở bệnh nhân với sang thương ngoài lõm trung tâm dữ liệu về hiệu lực chưa đầy đủ. Các tác dụng toàn thân sau khi tiêm trong dịch kính Tác dụng phụ toàn thân bao gồm cả xuất huyết ngoài mắt và huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm trong dịch kính các chất ức chế VEGF. Có ít dữ liệu về an toàn trong điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), phù hoàng điểm do RVO và tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).	Có ít kinh nghiệm trong việc điều trị những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường type I. Lucentis chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước đây đã được tiêm trong dịch kính, ở những bệnh nhân đang bị nhiễm khuẩn toàn thân, bệnh vồng mạc tăng sinh do đái tháo đường hoặc ở các bệnh nhân có bệnh mắt kèm theo như bong võng mạc hoặc lỗ hoàng điểm. Cũng không có kinh nghiệm về việc điều trị Lucentis ở bệnh nhân đái tháo đường có HbA1c trên 108 mmol/mol (12%) và không có kinh nghiệm trên bệnh nhân tăng huyết áp chưa được kiểm soát. Do thiếu thông tin, nên khuyến cáo các bác sỹ nên cân nhắc khi điều trị những bệnh nhân này. Không có đủ dữ liệu để kết luận ảnh hưởng của Lucentis trên bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch võng mạc có dấu hiệu mất chức năng thị giác không hồi phục do thiếu máu cục bộ. Có sự hạn chế về dữ liệu hiệu lực của Lucentis trên đối tượng bệnh nhân cận thị bệnh lý đã điều trị không thành công trước đó với trị liệu quang động học (PDT) với verteporfin (vPDT). Ngoài ra, trong khi hiệu lực của Lucentis đã được xác định trên đối tượng bệnh nhân với sang thương ngay dưới hoặc bên cạnh lõm trung tâm thì ở bệnh nhân mắc cận thị bệnh lý với sang thương ngoài lõm trung tâm dữ liệu về hiệu lực chưa đầy đủ. <u>Các tác dụng toàn thân sau khi tiêm trong dịch kính</u> Tác dụng phụ toàn thân bao gồm cả xuất huyết ngoài mắt và huyết khối động mạch đã được báo cáo sau khi tiêm trong dịch kính các chất ức chế VEGF. Có ít dữ liệu về an toàn trong điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), phù hoàng điểm do RVO và tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).	
TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc được thực hiện. Trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), kết quả liên quan đến thị lực	TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc được thực hiện. <u>Đối với việc sử dụng hỗ trợ phương pháp trị liệu quang động học với verteporfin và Lucentis ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch (thể ướt) và cận thị bệnh lý, xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.</u> <u>Đối với việc sử dụng phối hợp hỗ trợ phương pháp quang động bằng laser và Lucentis ở bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG và phần LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.</u> Trong các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng để điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), kết quả liên quan đến thị lực	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020 ce, ✓

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt <i>(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật <i>(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)</i>	
hoặc độ dày võng mạc trung tâm ở những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị đồng thời với các thiazolidinedione (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Đối với việc sử dụng phối hợp phương pháp quang đông bằng laser và Lucentis ở bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG và phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG. Tính tương kỵ Trong khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác.	hoặc độ dày võng mạc trung tâm (CSFT) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị đồng thời với các thiazolidinedione (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Đối với việc sử dụng phối hợp phương pháp quang đông bằng laser và Lucentis ở bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG và phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG. Tính tương kỵ Trong khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được pha trộn thuốc này với các thuốc khác.	
PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN Phụ nữ có khả năng mang thai Những phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng phương pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị. Phụ nữ có thai Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ranibizumab ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên khỉ cynomolgus không cho thấy các tác động có hại gián tiếp hay trực tiếp đối với khi mang thai hay sự phát triển của phôi thai (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Sự phơi nhiễm toàn thân với ranibizumab là thấp sau khi sử dụng tại mắt, nhưng do cơ chế hoạt động của thuốc, ranibizumab phải được xem là có khả năng gây quái thai và có độc tính trên phôi thai/thai. Vì vậy, ranibizumab không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích đem lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Đối với những phụ nữ muốn mang thai và đã được điều trị với ranibizumab, cần khuyến cáo chờ ít nhất 3 tháng sau liều ranibizumab cuối trước khi thụ thai. Phụ nữ cho con bú Chưa rõ Lucentis có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Để đề phòng, khuyến cáo không cho con bú mẹ trong thời gian sử dụng Lucentis. Khả năng sinh sản Chưa có dữ liệu về khả năng sinh sản.	PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN Phụ nữ có khả năng mang thai/tránh thai Những phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng phương pháp tránh thai có hiệu quả trong khi điều trị. Phụ nữ có thai Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ranibizumab ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên khỉ cynomolgus không cho thấy các tác động có hại gián tiếp hay <u>hoặc</u> trực tiếp đối với khi mang thai <u>hoặc</u> sự phát triển của phôi thai/thai (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Sự phơi nhiễm toàn thân với ranibizumab là thấp sau khi sử dụng tại mắt, nhưng do cơ chế hoạt động của thuốc, ranibizumab phải được xem là có khả năng gây quái thai và có độc tính trên phôi thai/thai. Vì vậy, ranibizumab không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích đem lại lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Đối với những phụ nữ muốn mang thai và đã được điều trị với ranibizumab, cần khuyến cáo chờ ít nhất 3 tháng sau liều ranibizumab cuối trước khi thụ thai. Phụ nữ cho con bú Chưa rõ Lucentis có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. <u>Kể đề phòng</u>, khuyến cáo không cho con bú mẹ trong thời gian sử dụng Lucentis. Khả năng sinh sản Chưa <u>Không</u> có dữ liệu về khả năng sinh sản.	Dịch lại cho sát nghĩa
ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC Trị liệu Lucentis có thể gây rối loạn thị lực tạm thời, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc (Xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Bệnh nhân có những dấu hiệu này không được lái xe hoặc	ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC Trị liệu Lucentis <u>Thuật điều trị</u> có thể gây rối loạn thị lực tạm thời, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc (<u>Xem phần</u> <u>mục</u> PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Bệnh nhân có những dấu hiệu này không	Ch

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
vận hành máy móc cho đến khi các rối loạn thị lực tạm thời này giảm đi.	được lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi các rối loạn thị lực tạm thời này giảm đi.	
PHẢN ỨNG BẤT LỢI Tóm tắt hồ sơ an toàn Nhóm bệnh nhân bị AMD thể ướt Có tổng cộng 1.315 bệnh nhân trong dân số nghiên cứu tính an toàn của ba nghiên cứu pha III có đối chứng về AMD thể ướt (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) và FVF3192g (PIER)) được điều trị với Lucentis trong 24 tháng và 440 bệnh nhân đã được điều trị với liều khuyến cáo 0,5 mg. Những biến cố bất lợi nghiêm trọng có liên quan đến quy trình tiêm bao gồm viêm nội nhãn, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc và đục thủy tinh thể do chấn thương trong điều trị (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Những biến cố về mắt nghiêm trọng khác quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị Lucentis bao gồm viêm trong mắt và tăng áp lực nội nhãn (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Những biến cố bất lợi được liệt kê trong Bảng 1 chiếm một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm, như định nghĩa ở phần ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG/ĐƯỢC ĐỘNG HỌC hoặc liệu pháp quang động học (PDT) với verteporfin) theo dữ liệu gộp của 3 nghiên cứu về AMD thể ướt có kiểm chứng. Vì vậy những biến cố này được xem là những phản ứng bất lợi của thuốc có thể có.	PHẢN ỨNG BẤT LỢI Tóm tắt dữ liệu an toàn Phản ứng bất lợi Phản ứng bất lợi được ghi nhận sau khi sử dụng Lucentis liên quan đến thủ thuật tiêm trong dịch kính. Các phản ứng bất lợi ở mắt thường gặp nhất sau khi tiêm Lucentis là: đau mắt, xung huyết mắt, tăng áp lực nội nhãn, viêm dịch kính, bong dịch kính, xuất huyết võng mạc, rối loạn thị lực, hiện tượng ruồi bay, xuất huyết kết mạc, kích ứng mắt, cảm giác có dị vật trong mắt, tăng tiết nước mắt, viêm mí mắt, khô mắt và ngứa mắt. Các phản ứng bất lợi không phải ở mắt thường gặp nhất là đau đầu, viêm mũi họng và viêm khớp. Các phản ứng bất lợi ít gặp nhất nhưng nặng hơn bao gồm viêm nội nhãn, mù, bong võng mạc, rách võng mạc và đục thủy tinh thể do sang chấn (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Các phản ứng bất lợi gặp phải sau khi dùng Lucentis trong các thử nghiệm lâm sàng được tóm tắt trong bảng dưới. Tóm tắt hồ sơ an toàn Nhóm bệnh nhân bị AMD thể ướt Có tổng cộng 1.315 bệnh nhân trong dân số nghiên cứu tính an toàn của ba nghiên cứu pha III có đối chứng về AMD thể ướt (FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) và FVF3192g (PIER)) được điều trị với Lucentis trong 24 tháng và 440 bệnh nhân đã được điều trị với liều khuyến cáo 0,5 mg. Những biến cố bất lợi nghiêm trọng có liên quan đến quy trình tiêm bao gồm viêm nội nhãn, bong võng mạc do vết rách, rách võng mạc và đục thủy tinh thể do chấn thương trong điều trị (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Những biến cố về mắt nghiêm trọng khác quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị Lucentis bao gồm viêm trong mắt và tăng áp lực nội nhãn (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Những biến cố bất lợi được liệt kê trong Bảng 1 chiếm một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm, như định nghĩa ở phần ĐƯỢC LÝ LÂM SÀNG/ĐƯỢC ĐỘNG HỌC hoặc liệu pháp quang động học (PDT) với verteporfin) theo dữ liệu gộp của 3 nghiên cứu về AMD thể ướt có kiểm chứng. Vì vậy những biến cố này được xem là những phản ứng bất lợi của thuốc có thể có. Dữ liệu an toàn được mô tả dưới đây cũng bao gồm tất cả biến cố bất lợi được nghi ngờ ít	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)
Dữ liệu an toàn được mô tả dưới đây cũng bao gồm tất cả biến cố bất lợi được nghi ngờ ít nhất là có khả năng liên quan đến quy trình tiêm hoặc thuốc ở 440 bệnh nhân bị AMD thể ướt được điều trị với 0,5 mg Lucentis. Nhóm bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có kiểm chứng tiêm giả một năm (RESOLVE) tiến hành ở 102 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab và trong một thử nghiệm có đối chứng laser trong 1 năm (RESTORE) ở 235 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Nhiễm trùng đường tiết niệu thuộc nhóm tần suất thường gặp, đáp ứng các tiêu chuẩn về phản ứng bất lợi trong Bảng 1 dưới đây, các biến cố khác ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm RESOLVE và RESTORE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt. Nhóm bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm 12 tháng (BRAVO và CRUISE) được tiến hành lần lượt ở 264 bệnh nhân và 261 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) và tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm (CRVO) được điều trị bằng ranibizumab theo thứ tự tương ứng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Các biến cố ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm BRAVO và CRUISE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt. Nhóm bệnh nhân tắc tĩnh mạch hắc mạc Tính an toàn của Lucentis được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng kéo dài 12 tháng (MINERVA), trong đó 171 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do có tắc tĩnh mạch hắc mạc được điều trị với ranibizumab (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Độ an toàn ở những bệnh nhân này phù hợp với các thử nghiệm lâm sàng trước đó của Lucentis. Nhóm bệnh nhân cận thị bệnh lý Tính an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng kéo dài 12 tháng (RADIANCE), trong đó 224 bệnh nhân điều trị với ranibizumab có suy giảm thị lực do tắc tĩnh mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM) (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).	nhất là có khả năng liên quan đến quy trình tiêm hoặc thuốc ở 440 bệnh nhân bị AMD thể ướt được điều trị với 0,5 mg Lucentis. Nhóm bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có kiểm chứng tiêm giả một năm (RESOLVE) tiến hành ở 102 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab và trong một thử nghiệm có đối chứng laser trong 1 năm (RESTORE) ở 235 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Nhiễm trùng đường tiết niệu thuộc nhóm tần suất thường gặp, đáp ứng các tiêu chuẩn về phản ứng bất lợi trong Bảng 1 dưới đây, các biến cố khác ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm RESOLVE và RESTORE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt. Nhóm bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm 12 tháng (BRAVO và CRUISE) được tiến hành lần lượt ở 264 bệnh nhân và 261 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) và tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm (CRVO) được điều trị bằng ranibizumab theo thứ tự tương ứng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Các biến cố ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm BRAVO và CRUISE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt. Nhóm bệnh nhân tắc tĩnh mạch hắc mạc Tính an toàn của Lucentis được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng kéo dài 12 tháng (MINERVA), trong đó 171 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do có tắc tĩnh mạch hắc mạc được điều trị với ranibizumab (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Độ an toàn ở những bệnh nhân này phù hợp với các thử nghiệm lâm sàng trước đó của Lucentis. Nhóm bệnh nhân cận thị bệnh lý Tính an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng kéo dài 12 tháng (RADIANCE), trong đó 224 bệnh nhân điều trị với ranibizumab có suy giảm thị lực do tắc tĩnh mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM) (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Các biến cố ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm RADIANCE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018) Các tần suất và mức độ nặng của các biến cố liên quan đến mắt và ngoài mắt được báo cáo trong thử nghiệm này cũng tương tự như các biến cố quan sát được trong thử nghiệm với bệnh AMD thể ướt. Bảng tổng kết phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng Các phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo hệ thống phân loại cơ quan MedDRA. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng bất lợi thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0) sát được trong thử nghiệm với bệnh AMD thể ướt. Bảng tổng kết phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng Bảng tổng kết phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng Các phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo hệ thống phân loại cơ quan MedDRA. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi được phân loại theo hệ thống cơ quan và tần suất gặp của thuốc được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng bất lợi thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.																																												
Bảng 1 Phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng <table><tr><td colspan="2">Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</td></tr><tr><td>Rất thường gặp</td><td>Viêm mũi họng</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn máu và hệ bạch huyết</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Thiếu máu</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn tâm thần</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Lo âu</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn hệ thần kinh</td></tr><tr><td>Rất thường gặp</td><td>Nhức đầu</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Đột quỵ</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn mắt</td></tr></table>	Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Rất thường gặp	Viêm mũi họng	Thường gặp	Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*	Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thường gặp	Thiếu máu	Rối loạn tâm thần		Thường gặp	Lo âu	Rối loạn hệ thần kinh		Rất thường gặp	Nhức đầu	Thường gặp	Đột quỵ	Rối loạn mắt		Bảng 1 Phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng <table><tr><td colspan="2">Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng</td></tr><tr><td>Rất thường gặp</td><td>Viêm mũi họng</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn máu và hệ bạch huyết</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Thiếu máu</td></tr><tr><td colspan="2">Các rối loạn về hệ miễn dịch</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Quá mẫn</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn tâm thần</td></tr><tr><td>Thường gặp</td><td>Lo âu</td></tr><tr><td colspan="2">Rối loạn hệ thần kinh</td></tr><tr><td>Rất thường gặp</td><td>Nhức đầu</td></tr></table>	Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Rất thường gặp	Viêm mũi họng	Thường gặp	Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*	Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thường gặp	Thiếu máu	Các rối loạn về hệ miễn dịch		Thường gặp	Quá mẫn	Rối loạn tâm thần		Thường gặp	Lo âu	Rối loạn hệ thần kinh		Rất thường gặp	Nhức đầu
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng																																													
Rất thường gặp	Viêm mũi họng																																												
Thường gặp	Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*																																												
Rối loạn máu và hệ bạch huyết																																													
Thường gặp	Thiếu máu																																												
Rối loạn tâm thần																																													
Thường gặp	Lo âu																																												
Rối loạn hệ thần kinh																																													
Rất thường gặp	Nhức đầu																																												
Thường gặp	Đột quỵ																																												
Rối loạn mắt																																													
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng																																													
Rất thường gặp	Viêm mũi họng																																												
Thường gặp	Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*																																												
Rối loạn máu và hệ bạch huyết																																													
Thường gặp	Thiếu máu																																												
Các rối loạn về hệ miễn dịch																																													
Thường gặp	Quá mẫn																																												
Rối loạn tâm thần																																													
Thường gặp	Lo âu																																												
Rối loạn hệ thần kinh																																													
Rất thường gặp	Nhức đầu																																												

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)		Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Rất thường 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.	Thường 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.
Thường gặp	Thoái hóa võng mạc, rối loạn võng mạc, bong võng mạc, rách võng mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, rách biểu mô sắc tố võng mạc, giảm thị lực, xuất huyết dịch kính, rối loạn dịch kính, viêm màng bồ đào, viêm mống mắt, viêm mống mắt-thể mi, đục thủy tinh thể, đục thủy tinh thể dưới bao, đục bao sau, viêm giác mạc đốm, mòn giác mạc, đồ tiền phòng, nhìn mờ, xuất huyết tại chỗ tiêm, xuất huyết mắt, viêm kết mạc, viêm kết mạc dị ứng, tiết dịch mắt, lóa mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, xung huyết kết mạc.	Thường gặp	Thoái hóa võng mạc, rối loạn võng mạc, bong võng mạc, rách võng mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, rách biểu mô sắc tố võng mạc, giảm thị lực, xuất huyết dịch kính, rối loạn dịch kính, viêm màng bồ đào, viêm mống mắt, viêm mống mắt-thể mi, đục thủy tinh thể, đục thủy tinh thể dưới bao, đục bao sau, viêm giác mạc đốm, mòn giác mạc, đồ tiền phòng, nhìn mờ, xuất huyết tại chỗ tiêm, xuất huyết mắt, viêm kết mạc, viêm kết mạc dị ứng, tiết dịch mắt, chảy nước mắt, lóa mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, xung huyết kết mạc.
Ít gặp	Mù, viêm nội nhãn, mù tiền phòng, xuất huyết tiền phòng, bệnh giác mạc, dính mống mắt, lằng động 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.	Ít gặp	Mù, viêm nội nhãn có mù, mù tiền phòng, xuất huyết tiền phòng, bệnh giác mạc, dính mống mắt, lằng động ở giác mạc, phù giác mạc, khứa giác mạc, đau tại chỗ tiêm, kích ứng tại chỗ tiêm, cảm giác bất thường trong mắt, kích ứng mí mắt.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho	Thường gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa		Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn	Thường gặp	Buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da		Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phản ứng dị ứng (phát ban, mề đay, ngứa, ban đỏ)	Thường gặp	Phản ứng dị ứng (phát ban, mề đay, ngứa, ban đỏ)
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương		Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương	
Rất thường gặp	Đau khớp	Rất thường gặp	Đau khớp
Xét nghiệm		Xét nghiệm	
Rất thường gặp	Tăng áp lực nội nhãn	Rất thường gặp	Tăng áp lực nội nhãn
# Những phản ứng bất lợi được xác định là những biến cố bất lợi (ở ít nhất 0,5 điểm số phần trăm bệnh nhân) xảy ra với một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm hoặc liều		# Những phản ứng bất lợi được xác định là những biến cố bất lợi (ở ít nhất 0,5 điểm số phần trăm bệnh nhân) xảy ra với một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm hoặc liều	

10 hướng dẫn sử dụng tương đương pháp luật
(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

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

Một phân tích tổng hợp dữ liệu gộp về an toàn từ các nghiên cứu toàn cầu, ngẫu nhiên, mù đôi đã hoàn thành cho thấy tỷ lệ mắc cao hơn về viêm/nhiễm trùng vết thương ngoài mắt không nghiêm trọng ở những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg (1,85/100 bệnh nhân-năm so với nhóm đối chứng 0,27/100 bệnh nhân-năm). Mối quan hệ với ranibizumab vẫn còn chưa rõ.

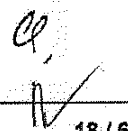
10 hướng dẫn sử dụng tương đương pháp luật
(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)

pháp quang đông học (PDT) với verteporfin)
* chỉ quan sát thấy trong nhóm bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME)

Một phân tích tổng hợp dữ liệu gộp về an toàn từ các nghiên cứu toàn cầu, ngẫu nhiên, mù đôi đã hoàn thành cho thấy tỷ lệ mắc cao hơn về viêm/nhiễm trùng vết thương ngoài mắt không nghiêm trọng ở những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg (1,85/100 bệnh nhân-năm so với nhóm đối chứng 0,27/100 bệnh nhân-năm). Mối quan hệ với ranibizumab vẫn còn chưa rõ.

Phản ứng bất lợi liên quan đến nhóm sản phẩm

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

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt <i>(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật <i>(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)</i>	
QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ Các trường hợp quá liều do vô ý (tiêm lượng lớn hơn khuyến cáo 0,05 mL Lucentis) được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng về AMD thể ướt và các dữ liệu hậu mãi. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất từ các báo cáo này là tăng áp lực nội nhãn và đau mắt. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi áp lực nội nhãn và được điều trị bởi thầy thuốc nếu thấy cần thiết. Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều lên đến 2 mg ranibizumab trong một thể tích tiêm 0,05 mL đến 0,10 mL đã được dùng cho bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME). Loại và tần suất các phản ứng bất lợi ở mắt và toàn thân phù hợp với các phản ứng bất lợi đã được báo cáo với liều Lucentis 0,5 mg (trong 0,05 mL).	QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ Các trường hợp quá liều do vô ý (tiêm lượng lớn hơn khuyến cáo 0,05 mL Lucentis) được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng về AMD thể ướt và các dữ liệu hậu mãi. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất từ các báo cáo này là tăng áp lực nội nhãn, mù thoáng qua, giảm thị lực, phù giác mạc, đau giác mạc và đau mắt. Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi áp lực nội nhãn và được điều trị bởi thầy thuốc nếu thấy cần thiết. Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều lên đến 2 mg ranibizumab trong một thể tích tiêm 0,05 mL đến 0,10 mL đã được dùng cho bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME). Loại và tần suất các phản ứng bất lợi ở mắt và toàn thân phù hợp với các phản ứng bất lợi đã được báo cáo với liều Lucentis 0,5 mg (trong 0,05 mL).	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020
DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Nhóm dược lý: thuốc chống hình thành tân mạch Mã ATC: S01LA04 Cơ chế tác dụng (MOA) Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng tái tổ hợp giống như ở người nhằm chống lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu A ở người (VEGF-A). Ranibizumab gắn kết với ái lực cao vào các dạng đồng đẳng VEGF-A (ví dụ VEGF ₁₁₀ , VEGF ₁₂₁ và VEGF ₁₆₅), do đó ngăn ngừa sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó là VEGFR-1 và VEGFR-2. Được lực học (PD) Sự gắn kết VEGF A vào các thụ thể của nó dẫn đến tăng sinh tế bào nội mô và hình thành tân mạch, cũng như thoát mạch, những biến đổi này được cho là góp phần vào sự tiến triển của sự hình thành tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già, tân mạch hắc mạc bao gồm tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý, phù hoàng điểm gây giảm thị lực trong đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc.	ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Nhóm dược lý: thuốc chống hình thành tân mạch <u>Thuốc nhãn khoa, ức chế sự hình thành mạch</u> Mã ATC: S01LA04 Cơ chế tác dụng (MOA) -đồng Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng tái tổ hợp giống như ở người nhằm chống lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu A ở người (VEGF-A). Ranibizumab gắn kết với ái lực cao vào các dạng đồng đẳng VEGF-A (ví dụ VEGF ₁₁₀ , VEGF ₁₂₁ và VEGF ₁₆₅), do đó ngăn ngừa sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó là VEGFR-1 và VEGFR-2. Được lực học (PD) Sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó dẫn đến tăng sinh tế bào nội mô và hình thành tân mạch, cũng như thoát mạch, <u>tất cả những biến đổi này được cho là góp phần vào sự tiến triển của sự hình thành tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già, cận thị bệnh lý và tân mạch hắc mạc hoặc suy giảm thị lực gây ra bởi bao gồm tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý, phù hoàng điểm gây giảm thị lực trong đái tháo đường và hoặc phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc.</u>	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020
Được động học (PK) Hấp thu 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	ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC Được động học (PK) Hấp thu 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	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020 

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
ng/ml, được đánh giá trong một thử nghiệm tăng sinh tế bào <i>in vitro</i>). Nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) tỉ lệ thuận với liều từ 0,05 đến 1,0 mg/1 mắt. Khi tiêm Lucentis 0,5 mg/1 mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh (C_{min}) được dự đoán thường ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ Ranibizumab trong huyết thanh của bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc và phù hoàng điểm gây ra bởi bệnh đái tháo đường cũng tương đương với bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già AMD có tân mạch. Phân bố và thải trừ Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu và sự biến mất của ranibizumab khỏi huyết thanh ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch điều trị với liều 0,5 mg, thời gian bán thải trung bình của ranibizumab trong dịch kính khoảng 9 ngày. Nồng độ của Ranibizumab trong huyết thanh được dự đoán thấp hơn khoảng 90.000 lần so với nồng độ của ranibizumab trong dịch kính.	đánh giá trong một thử nghiệm tăng sinh tế bào <i>in vitro</i>). Nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) tỉ lệ thuận với liều từ 0,05 đến 1,0 mg/1 mắt. Khi tiêm Lucentis 0,5 mg/1 mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh (C_{min}) được dự đoán thường ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ huyết thanh của một số bệnh nhân phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) cho thấy không thể loại trừ mức độ phơi nhiễm toàn thân cao hơn một chút so với mức quan sát được ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch. Nồng độ ranibizumab trong huyết thanh của bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc và phù hoàng điểm gây ra bởi bệnh đái tháo đường cũng tương đương hoặc cao hơn một chút so với bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch. Phân bố và thải trừ Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu và sự biến mất của ranibizumab khỏi huyết thanh ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch điều trị với liều 0,5 mg, thời gian bán thải trung bình của ranibizumab trong dịch kính khoảng 9 ngày. Khi tiêm Lucentis 0,5 mg/1 mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh (C_{min}) được dự đoán thường ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ của Ranibizumab trong huyết thanh được dự đoán thấp hơn khoảng 90.000 lần so với nồng độ của ranibizumab trong dịch kính.	
Nhóm bệnh nhân đặc biệt <i>Suy thận:</i> Chưa có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy thận. Trong một phân tích dược động học ở bệnh nhân AMD có tân mạch, 68% bệnh nhân (136 trong số 200) bị suy thận (46,5% nhẹ [50-80 mL/phút], 20% trung bình [30-50 mL/phút] và 1,5% nặng [< 30 mL/phút]). Ở bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc, có 48,2% bệnh nhân (253 trong 525 bệnh nhân) có suy thận (36,4% nhẹ, 9,5% trung bình và 2,3% nặng). Độ thanh thải toàn thân hơi thấp hơn, nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng. <i>Suy gan:</i> Chưa có nghiên cứu chính thức nào thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy gan.	Nhóm bệnh nhân đặc biệt <i>Bệnh nhân Suy thận:</i> Chưa có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy thận. Trong một phân tích dược động học ở bệnh nhân AMD có tân mạch, 68% bệnh nhân (136 trong số 200) bị suy thận (46,5% nhẹ [50-80 mL/phút], 20% trung bình [30-50 mL/phút] và 1,5% nặng [< 30 mL/phút]). Ở bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc, có 48,2% bệnh nhân (253 trong 525 bệnh nhân) có suy thận (36,4% nhẹ, 9,5% trung bình và 2,3% nặng). Độ thanh thải toàn thân hơi thấp hơn, nhưng điều này không có ý nghĩa lâm sàng. <i>Suy gan:</i> Chưa có nghiên cứu chính thức nào thực hiện để kiểm tra dược động học của Lucentis ở bệnh nhân suy gan.	
CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG Điều trị AMD thể ướt Đối với AMD thể ướt, tính an toàn và hiệu quả của Lucentis đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát với	CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG Điều trị AMD thể ướt Đối với AMD thể ướt, tính an toàn và hiệu quả của Lucentis đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát với thuốc	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt
(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

	Tháng thứ 24	53%	90%
Tăng ≥ 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, SD) ^a	Tháng thứ 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Tháng thứ 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

Bảng 3 Kết quả vào tháng thứ 12 và tháng thứ 24 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%
Tăng ≥ 15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	6%	40%
	Tháng thứ 24	6%	41%
Thay đổi trung bình	Tháng	-9,5 (16,4)	+11,3

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật
(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)

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

^a p<0,01

Bảng 3 Kết quả vào tháng thứ 12 và tháng thứ 24 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%
Tăng ≥ 15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	6%	40%
	Tháng thứ 24	6%	41%

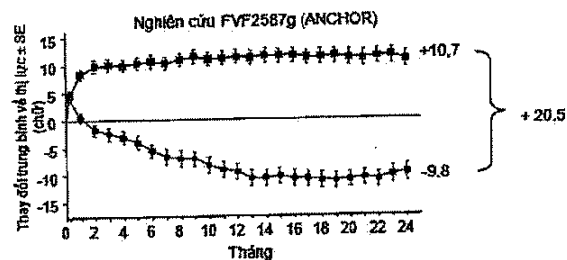
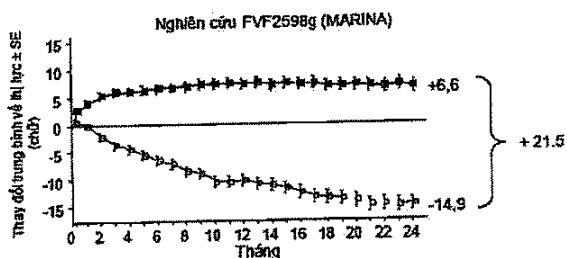
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Thay đổi trung bình về thị lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn, SD) ^a	thứ 12		(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 so với mức ban đầu cho đến tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR): nhóm bệnh nhân theo ý định điều trị (ITT)



MARINA
 —●— LUCENTIS 0,5 mg (n=240)
 —▲— Giả lập (n=238)

ANCHOR
 —●— LUCENTIS 0,5 mg (n=140)
 —▲— Verteporfin PDT (n=143)

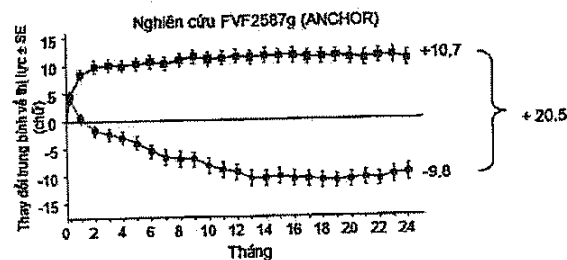
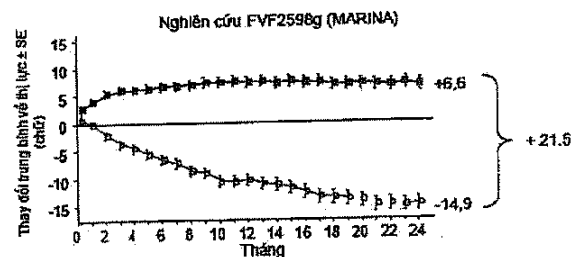
Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Thay đổi trung bình về thị lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn, SD) ^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 so với mức ban đầu cho đến tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR): nhóm bệnh nhân theo ý định điều trị (ITT)



MARINA
 —●— LUCENTIS 0,5 mg (n=240)
 —▲— Giả lập (n=238)

ANCHOR
 —●— LUCENTIS 0,5 mg (n=140)
 —▲— Verteporfin PDT (n=143)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Những bệnh nhân ở nhóm được điều trị bằng Lucentis có sự phát triển sang thương tân mạch hắc mạc (CNV) tối thiểu được quan sát ở mức độ trung bình. 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 (đĩa thị) đối với Lucentis so với 2,3 - 2,6 DA ở nhóm đối chứng. Kết quả từ cả hai thử nghiệm chỉ ra rằng việc tiếp tục điều trị bằng ranibizumab có thể cũng có lợi ở những bệnh nhân mất ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) trong năm đầu tiên điều trị.

Trong cả hai nghiên cứu MARINA và ANCHOR, sự cải thiện về thị lực quan sát thấy với Lucentis 0,5 mg lúc 12 tháng đi kèm với lợi ích do bệnh nhân báo cáo khi được đánh giá bằng thang điểm theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực của Viện Mắt Quốc Gia (VFQ-25). Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và 2 nhóm đối chứng được đánh giá bằng trị số p trong khoảng từ 0,009 đến $< 0,0001$.

Nghiên cứu FVF3192g (PIER)

Nghiên cứu FVF3192g (PIER) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả tiêm trong 2 năm được tiến hành để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của Lucentis ở 184 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 kính điển). Bệnh nhân được tiêm trong dịch kính Lucentis 0,3 mg hoặc 0,5 mg hoặc giả tiêm 1 lần mỗi tháng trong 3 liều liên tiếp, sau đó là tiêm 1 liều mỗi 3 tháng. Từ tháng 14 của nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị giả tiêm được phép chuyển qua để dùng ranibizumab và từ tháng 19, có thể có những lần điều trị thường xuyên hơn. Bệnh nhân được điều trị với Lucentis trong PIER nhận được trung bình 10 đợt điều trị trong nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính là thay đổi trung bình về thị lực vào tháng thứ 12 so với mức ban đầu. Sau sự tăng thị lực khởi đầu (sau khi tiêm liều hàng tháng), nói chung, những bệnh nhân được tiêm Lucentis 1 lần mỗi 3 tháng bị mất thị lực trở về mức ban đầu vào tháng thứ 12. Hiệu quả này được duy trì với hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng Lucentis (82%) tại tháng thứ 24.

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Những bệnh nhân ở nhóm được điều trị bằng Lucentis có sự phát triển sang thương tân mạch hắc mạc (CNV) tối thiểu được quan sát ở mức độ trung bình. 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 (đĩa thị) đối với Lucentis so với 2,3 - 2,6 DA ở nhóm đối chứng.

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

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

Trong cả hai nghiên cứu MARINA và ANCHOR, sự cải thiện về thị lực quan sát thấy với Lucentis 0,5 mg lúc 12 tháng đi kèm với lợi ích do bệnh nhân báo cáo khi được đánh giá bằng thang điểm theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực của Viện Mắt Quốc Gia (VFQ-25). Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và 2 nhóm đối chứng được đánh giá bằng trị số p trong khoảng từ 0,009 đến $< 0,0001$.

Nghiên cứu FVF3192g (PIER)

Trong Nghiên cứu FVF3192g (PIER), 184 bệnh nhân với tất cả các thể thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) có tân mạch được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để được tiêm là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả tiêm trong 2 năm được tiến hành để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của Lucentis ở 184 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 kính điển). Bệnh nhân được tiêm trong dịch kính Lucentis 0,3 mg, Lucentis hoặc 0,5 mg hoặc giả tiêm 1 lần mỗi tháng trong với 3 liều liên tiếp, sau đó là tiêm 1 liều mỗi 3 tháng. Từ tháng 14 của nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị giả tiêm được phép chuyển qua để dùng ranibizumab và từ tháng 19, có thể có những lần điều trị thường xuyên hơn. Bệnh nhân được điều trị với Lucentis trong PIER nhận được trung bình 10 đợt điều trị trong nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính là thay đổi trung bình về thị lực vào tháng thứ 12 so với mức ban đầu. Sau sự tăng thị lực khởi đầu (sau khi tiêm liều hàng tháng), nói chung, thị lực giảm ở những bệnh nhân được tiêm 1 lần mỗi 3 tháng, những bệnh nhân được tiêm Lucentis 1 lần mỗi 3 tháng bị mất thị lực trở về mức ban đầu vào tháng thứ 12 và hiệu quả này được duy trì với hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng Lucentis-ranibizumab (82%) tại tháng thứ 24.

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Dữ liệu từ một số lượng giới hạn các đối tượng được bắt chéo để dùng ranibizumab sau hơn một năm điều trị giả tiêm cho thấy bắt đầu điều trị sớm có thể liên quan tới sự bảo vệ tốt hơn về thị lực.

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR)

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR) là một nghiên cứu pha IIb, mù đơn, đa trung tâm trong một năm trên những đối tượng chưa hề được điều trị và bệnh nhân đã được điều trị CNV do AMD trước đó. Mục tiêu nghiên cứu chính là đánh giá tỉ lệ bị các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở mắt và ngoài mắt ở những đối tượng được điều trị trong 12 tháng. Tổng cộng 2378 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để tiêm trong dịch kính ranibizumab 0,3 mg hoặc 0,5 mg mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp sau đó là điều trị lại khi 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 biến cố bất lợi tại mắt và ngoài mắt. Có xu hướng tăng cao không có ý nghĩa 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 tiền sử đã bị đột quỵ trước đó hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Dữ liệu hạn chế từ nhóm điều trị giả tiêm sau đó dùng ranibizumab từ một số lượng giới hạn các đối tượng được bắt chéo để dùng ranibizumab sau hơn một năm điều trị giả tiêm cho thấy bắt đầu điều trị sớm có thể liên quan tới sự bảo vệ tốt hơn về thị lực.

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

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR)

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR) là một nghiên cứu pha IIb, mù đơn, đa trung tâm trong một năm trên những đối tượng chưa hề được điều trị và bệnh nhân đã được điều trị CNV do AMD trước đó. Mục tiêu nghiên cứu chính là đánh giá tỉ lệ bị các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở mắt và ngoài mắt ở những đối tượng được điều trị trong 12 tháng. Tổng cộng 2378 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 để tiêm trong dịch kính ranibizumab 0,3 mg hoặc 0,5 mg mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp sau đó là điều trị lại khi 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 biến cố bất lợi tại mắt và ngoài mắt. Có xu hướng tăng cao không có ý nghĩa 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 tiền sử đã bị đột quỵ trước đó hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý**Nghiên cứu F2301 (RADIANCE)**

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis trên các bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc trong sau cận thị bệnh lý đã được đánh giá dựa trên số liệu 12 tháng của nghiên cứu F2301 (RADIANCE) chủ chốt có đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên F2301 (RADIANCE). Nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hai chế độ liều của ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính so với trị liệu quang đông học bằng verteporfin (vPDT). Trong nghiên cứu này,

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)												
	277 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:2:1 vào các nhánh trị liệu sau: - Nhóm I (ranibizumab 0.5mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “ổn định” được xác định khi không có sự thay đổi nào về BCVA so với hai lần đánh giá định kì hàng tháng trước đó). - Nhóm II (ranibizumab 0.5 mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “hoạt động bệnh lý” được xác định khi suy giảm thị giác lực có thể quy cho rò rỉ hoặc chảy dịch trong/dưới võng mạc do sang thương - tân mạch bất mac căn cứ trên đánh giá bằng OCTchụp cắt lớp liên kết quang học hoặc chụp mạch máu huỳnh quang). và/hoặc FA - Nhóm III (thực hiện vPDT, bệnh nhân có thể được điều trị với ranibizumab kể từ tháng thứ 3). Sau 12 tháng nghiên cứu, các bệnh nhân ở nhóm I được tiêm trung bình 4,6 lần (từ 1 đến 11 lần), các bệnh nhân nhóm II tiêm 3,5 lần (từ 1 đến 12 lần). Trong nhóm II, sử dụng liều khuyến cáo (nhóm bệnh nhân nhận chế độ điều trị dựa trên hoạt động bệnh lý - (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG), 50.9% bệnh nhân cần phải tiêm 1 hoặc 2 lần, 34,5% cần phải tiêm 3 đến 5 lần và 14,7% cần phải tiêm 6 đến 12 lần trong 12 tháng nghiên cứu. Ở nhóm II, 62,9% bệnh nhân ở nhóm II không cần phải tiêm trong 6 tháng cuối của nghiên cứu. Các Kết quả quan trọng thu được từ thử nghiệm RADIANCE được tổng hợp ở Bảng 432 và Hình 29. Bảng 243 Kết quả ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 (nghiên cứu RADIANCE) <table><tr><th></th><th>Nhóm I Ranibizu mab 0.5 mg “ổn định thị lực” (n=105)</th><th>Nhóm II Ranibizuma b 0.5 mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)</th><th>Nhóm III vPDT^{b,*} (n=55)</th></tr><tr><td>Tháng 3</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Trung bình thay đổi Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm mức ban đầuth (chữ)</td><td>+10.5</td><td>+10.6</td><td>+2.2</td></tr></table>		Nhóm I Ranibizu mab 0.5 mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizuma b 0.5 mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT^{b,*} (n=55)	Tháng 3				Trung bình thay đổi Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm mức ban đầuth (chữ)	+10.5	+10.6	+2.2
	Nhóm I Ranibizu mab 0.5 mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizuma b 0.5 mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT^{b,*} (n=55)										
Tháng 3													
Trung bình thay đổi Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm mức ban đầuth (chữ)	+10.5	+10.6	+2.2										

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt <i>(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật <i>(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)</i>			
	Tỉ lệ bệnh nhân tăng: <u>> 10 chữ, hoặc đạt > 84 chữ trong BCVA</u> <u>> 15 chữ, hoặc đạt > 84 chữ trong BCVA</u>			
	61.9 %	65.5 %	27.3 %	
	38.1 %	43.1 %	14.5 %	
	Tháng 12			
	Số lần tiêm tính đến tháng thứ 12: <u>Trung bình</u>	4.6	3.5	<u>không áp dụng</u>
	<u>Trung vị</u>	4.0	2.0	<u>không áp dụng</u>
	<u>Trung bình thay đổi</u> <u>Thay đổi trung bình BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với thời điểm mức ban đầu ^a (chữ)</u>	+12.8	+12.5	<u>không áp dụng</u>
	Tỉ lệ bệnh nhân tăng: <u>> 10 chữ, hoặc đạt > 84 chữ trong BCVA</u> <u>> 15 chữ, hoặc đạt > 84 chữ trong BCVA</u>			
	69.5 %	69.0 %	<u>không áp dụng</u>	
	53.3 %	51.7 %	<u>không áp dụng</u>	
^a p<0.00001 so với đối chứng vPDT ^b So sánh đối chứng tính đến tháng thứ 3. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng trị liệu vPDT được phép dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 (Trong nhóm III, 38 bệnh nhân dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi) ^c p<0.00001 so với đối chứng vPDT				

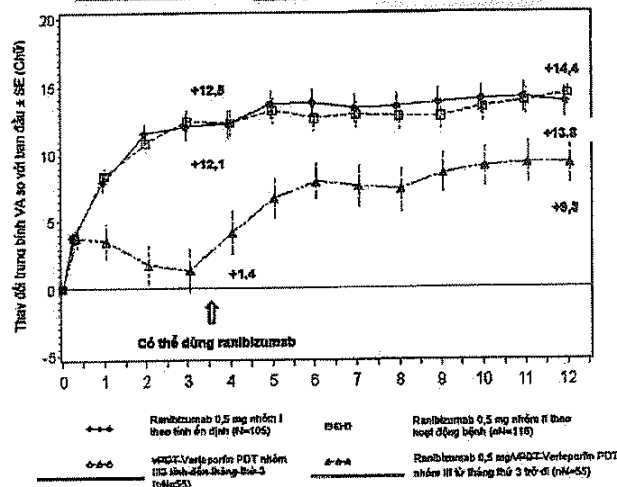
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Hình 92 Thay đổi trung bình so với giá trị BCVA ban đầu theo thời gian cho tới tháng thứ 12 (thử nghiệm RADIANCE)



SE = sai số chuẩn của giá trị trung bình

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm vPDT có thể được dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi

Cải thiện thị giác có kèm theo việc giảm độ dày của võng mạc trung tâm. Các lợi ích được ghi nhận trên bệnh nhân được quan sát thấy trên nhánh điều trị bằng ranibizumab so với nhánh điều trị bằng vPDT ($p < 0.05$) về việc cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang điểm phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi NEI VFQ-25. Các lợi ích điều trị của nhóm dùng ranibizumab so với nhóm trị liệu vPDT theo báo cáo của bệnh nhân ($p < 0.05$) được ghi nhận dựa trên cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi VFQ-25.

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

Nghiên cứu G2301 (MINERVA)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020, VI.0)	
	<u>Đã tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát do các bệnh nguyên khác ngoài thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch (nAMD) và căn thị bệnh lý (PM) đã được đánh giá dựa trên dữ liệu 12 tháng của một nghiên cứu then chốt 1 ngẫu nhiên, mù đôi, giả tiêm đối chứng G2301 (MINERVA). Đa-nhiều bệnh nguyên ban đầu liên quan, 5 phân nhóm (vân dòng mạch máu, bệnh hắc võng mạc sau viêm, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, bệnh hắc võng mạc tự phát và bệnh nguyên khác) đã được xác định trước để phân tích. Trong nghiên cứu này, 178 bệnh nhân được chọn phân chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào một trong các nhóm sau để tiêm:</u> <u>ranibizumab 0.5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ liều dùng được cá nhân hóa cho theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh được đánh giá bởi thị lực và/hoặc giải phẫu (ví dụ, suy giảm thị lực, dịch trong/ dưới võng mạc, xuất huyết hoặc rò rỉ);</u> <u>giả tiêm lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh.</u> <u>Bắt đầu ở 0 tháng thứ 2, tất cả các bệnh nhân được điều trị nhãn mờ bằng ranibizumab khi cần thiết.</u> <u>Tiêu chí chính được đánh giá bởi thay đổi về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2.</u> <u>Kết quả chính từ nghiên cứu MINERVA được tóm tắt trong Bảng 11.3 và 12 và Hình 8.3.</u> <u>Sự cải thiện thị lực đã được quan sát thấy và đi kèm với giảm độ dày võng mạc trung tâm trong thời gian 12 tháng.</u> <u>Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện trong 12 tháng là 5,8 ở nhóm ranibizumab so với 5,4 ở những bệnh nhân trong nhóm giả tiêm cùng với điều trị bằng ranibizumab từ tháng thứ 2 trở đi. Ở nhóm giả tiêm, 7 trong số 59 bệnh nhân đã không được điều trị bằng ranibizumab ở mắt nghiên cứu trong thời gian 12 tháng.</u> <u>Bảng 3.11 Kết quả ở tháng thứ 2 (MINERVA)</u>	<i>C.</i> <i>N</i>

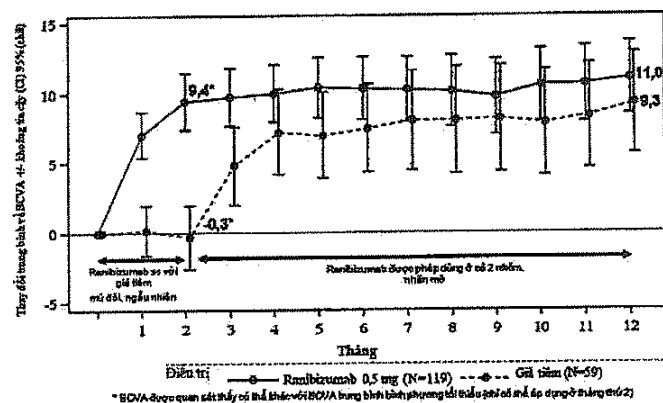
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)		
		<u>Ranibizuma</u> <u>0.5 mg</u> <u>(n=119)</u>	<u>Già tiêm</u> <u>(n=59)</u>
	<u>Thay đổi trung bình về thị lực</u> <u>chính kính tốt nhất (BCVA) từ</u> <u>lúc ban đầu đến tháng thứ 2</u> <u>(chữ) (Trung bình bình</u> <u>phương tối thiểu)^a</u>	<u>+9.5 chữ</u>	<u>-0.4 chữ</u>
	<u>BTỷ lệ bệnh nhân đạt</u> <u>được tăng > 150 chữ so với lúc</u> <u>ban đầu hoặc đạt được 84 chữ</u> <u>ở tháng thứ 2</u>	<u>31.442,4 %</u>	<u>14.012,3 %</u>
	<u>BTỷ lệ bệnh nhân không</u> <u>mất > 150 chữ so với lúc ban</u> <u>đầu ở tháng thứ 2</u>	<u>99,2%</u>	<u>91,294,7%</u>
	<u>Giảm độ dày võng mạc trung</u> <u>tâm dưới thị trường (CSFT)^b</u> <u>từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2</u> <u>(Trung bình bình phương tối</u> <u>thiểu)^a</u>	<u>77 μm</u>	<u>-9.8 μm</u>
<u>CSFT = độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường</u> <u>^a p < 0.001 so sánh một phía với già tiêm đối chứng</u> <u>^b CSFT = độ dày võng mạc trung tâm</u>			

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

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

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

Bảng 124 Hiệu quả điều trị tổng thể và hiệu quả điều trị ở các phân nhóm bệnh nguyên ban đầu đối với biến số chính ở tháng thứ 2 (MINERVA)

<u>Tổng thể và theo bệnh nguyên ban đầu</u>	<u>Hiệu quả điều trị ở nhóm giả tiêm [(chữ)]</u>	<u>Số bệnh nhân [n] (điều trị + giả tiêm)</u>
<u>Tổng thể</u>	<u>9,9</u>	<u>1785*</u>
<u>Vấn dạng mạch máu</u>	<u>14,6</u>	<u>27</u>
<u>Bệnh hắc võng mạc sau viêm</u>	<u>6,5</u>	<u>278</u>
<u>Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch</u>	<u>5,0</u>	<u>23</u>
<u>Bệnh hắc võng mạc tự phát</u>	<u>11,4</u>	<u>632</u>
<u>Các bệnh nguyên hỗn hợp*</u>	<u>10,6</u>	<u>376</u>

* bao gồm bệnh nguyên tân mạch hắc mạc (CNV) có tỉ lệ mắc thấp mà không thuộc các phân nhóm khác

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)	
Điều trị suy giảm thị lực do DME Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis đã được đánh giá ở hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với thuốc điều trị hoặc giả tiêm trong thời gian 12 tháng trên những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (Nghiên cứu D2301 (RESTORE) và D2201 (RESOLVE)). Trong tổng số 496 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (336 ở nhóm dùng thuốc và 160 ở nhóm đối chứng), đa số mắc bệnh đái tháo đường type II, 28 bệnh nhân bị đái tháo đường type I được điều trị bằng ranibizumab.	<u>* số bệnh nhân với các dữ liệu có sẵn trong phân tích</u> <u>Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng.</u> <u>Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 5,8 ở nhóm ranibizumab so với 5,4 ở những bệnh nhân trong nhóm giả tiêm cùng với điều trị bằng ranibizumab. Ở nhóm giả tiêm, 7 trong số 59 bệnh nhân đã không được điều trị bằng ranibizumab ở mắt nghiên cứu trong thời gian 12 tháng.</u> <u>Một xu hướng về lợi ích do bệnh nhân báo cáo, như được đo bằng điểm số tổng hợp theo NEI VFQ-25 (Bảng câu hỏi về chức năng thị giác 25 mục của Viện mắt quốc gia Mỹ), đã được quan sát thấy từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 cho các bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab so với nhóm giả tiêm đối chứng. Xu hướng này được duy trì đến tháng thứ 12.</u> <u>Bệnh nhi</u> <u>Trong nghiên cứu chủ chốt G2301 (MINERVA), 5 bệnh nhân thiếu niên từ 12-17 tuổi bị suy giảm thị lực thứ phát do tân mạch hắc mạc (CNV) được điều trị nhãn mở bằng ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị cá nhân hóa theo cho từng bệnh nhân, dựa trên bằng chứng về hoạt động của bệnh (ví dụ suy giảm thị lực (VA)/diện ở bên trong/dưới võng mạc, xuất huyết hoặc r). Thay đổi về Thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) cải thiện từ lúc ban đầu đến tháng thứ 12 được cải thiện ở tất cả 5 bệnh nhân, trong khoảng từ +5 đến +38 chữ (trung bình 16,6 chữ). Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với một sự ổn định hoặc giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng. Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 3 (trong khoảng từ 2 đến 5). Nhìn chung, điều trị bằng ranibizumab được dung nạp tốt (xem phần LƯU Ý DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, BỆNH NHI).</u> <u>Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường DME</u> Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis đã được đánh giá ở hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với thuốc điều trị hoặc giả tiêm trong thời gian 12 tháng, trên những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (Nghiên cứu D2301 (RESTORE) và D2201 (RESOLVE)). Trong tổng số 496-868 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (336-708 ở nhóm dùng thuốc và 160 ở nhóm đối chứng), đa số mắc bệnh đái tháo đường type II, 28 bệnh nhân bị đái tháo đường type I được điều trị bằng ranibizumab. Cp.	31 / 60

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (P1 Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (P1 Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Nghiên cứu D2301 (RESTORE) Trong nghiên cứu D2301 (RESTORE), tổng số 345 bệnh nhân bị suy giảm thị lực thứ phát do phù hoàng điểm được chọn ngẫu nhiên, để nhận hoặc đơn trị liệu bằng tiêm khởi đầu 0,5 mg ranibizumab vào dịch kính và giả trị liệu laser quang đông (n=116), trị liệu phối hợp 0,5 mg ranibizumab và laser quang đông (n=118), hoặc giả tiêm** kết hợp laser quang đông (n=111). Trị liệu ranibizumab được bắt đầu bằng các lần tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho tới khi thị lực ổn định trong ít nhất ba lần thăm khám hàng tháng liên tiếp. Điều trị được khởi đầu lại khi thị lực tối đa có chỉnh kính (BCVA) bị giảm do sự tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường. Phương pháp laser quang đông được dùng lúc ban đầu vào cùng ngày, ít nhất 30 phút trước khi tiêm ranibizumab và khi cần thiết sau đó dựa theo các chỉ tiêu ETDRS. Những kết quả chính được tổng hợp trong Bảng 4 và Hình 2.	Trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) pha II, tổng số có 151 bệnh nhân giảm thị lực do tổn thương trung tâm hoàng điểm được điều trị với ranibizumab (6 mg/mL, n=51, 10 mg/mL, n=51) hay với giả tiêm (n=49) bằng cách tiêm vào dịch kính hàng tháng, cho tới khi đáp ứng được những tiêu chuẩn dừng điều trị đã được xác định từ trước. Thay đổi trung bình trong BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với mức ban đầu là +7.8 (±7.72) chữ ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab (n=102) so với -0.1 (±9.77) chữ cho bệnh nhân giả tiêm; và thay đổi trung bình ở BCVA ở tháng 12 từ mức ban đầu là 10.3 (±9.1) chữ so với -1.4 (±14.2) chữ (p<0.0001 đối với sự khác biệt điều trị). Liệu ranibizumab khởi đầu (0.3 mg hay 0.5 mg) có thể tăng gấp đôi tại bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu sau mũi tiêm đầu tiên nếu điều tra viên đánh giá rằng không đạt được đủ đáp ứng điều trị. Điều trị giải cứu bằng quang đông laser được phép từ tháng thứ 3 ở cả hai nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm 2 phần: phần thăm dò (42 bệnh nhân đầu tiên được phân tích tại thời điểm tháng thứ 6), và phần chứng thực (gồm 109 bệnh nhân còn lại đã phân tích tại thời điểm tháng thứ 12). Kết quả chính từ phần chứng thực của nghiên cứu (2/3 số bệnh nhân) được thể hiện trong Bảng 6 và Hình 2. Nghiên cứu D2301 (RESTORE) Trong nghiên cứu D2301 (RESTORE) pha III, tổng số có 345 bệnh nhân bị suy giảm thị lực thứ phát do phù hoàng điểm được chọn phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1, để nhận hoặc đơn trị liệu bằng tiêm khởi đầu 0,5 mg ranibizumab 0,5 mg vào dịch kính và giả trị liệu laser quang đông (n=116), trị liệu phối hợp 0,5 mg ranibizumab và laser quang đông (n=118), hoặc giả tiêm** kết hợp và laser quang đông. 240 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu RESTORE trong chính 12 tháng được thu nhận vào nghiên cứu nhân mở, đa trung tâm mở rộng đến 24 tháng (RESTORE Extension). Bệnh nhân và được điều trị bằng ranibizumab 0.5 mg khi cần thiết (pro re nata - PRN) ở cùng mắt đã được chọn lavới mắt nghiên cứu trong nghiên cứu chính (n=111). Trị liệu ranibizumab được bắt đầu bằng các lần tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho tới khi thị lực ổn định trong ít nhất ba lần thăm khám hàng tháng liên tiếp. Điều trị được khởi đầu lại khi thị lực tối đa có chỉnh kính (BCVA) bị giảm do sự tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường. Phương pháp laser quang đông được dùng lúc ban đầu vào cùng ngày, ít nhất 30 phút trước khi tiêm ranibizumab và khi cần thiết sau đó dựa theo các chỉ tiêu ETDRS. Những kết quả chính quan trọng được tổng hợp trong Bảng 54 (RESTORE và mở rộng) và Hình 24 (RESTORE).	Q. V

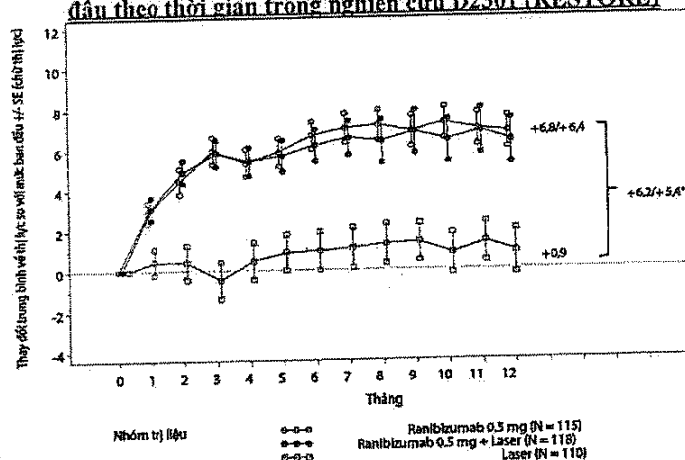
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml với EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Hình 42 Thay đổi BCVA trung bình trong thị lực so với ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)



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

* Khác biệt về bình phương tối thiểu, $p < 0.0001/0.0004$ dựa trên test Cochran-Mantel-Haenszel phân tầng hai phía

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

Bảng 54 Kết quả vào thời điểm Tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2301 (RESTORE) và ở tháng thứ 36 trong nghiên cứu D2301-E1 (RESTORE mở rộng)

Đánh giá kết quả ở tháng thứ 12 so với mức ban đầu ở nghiên cứu D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg (n=115)	Ranibizumab 0,5 mg + Laser (n=118)	Laser (n=110)

Bảng 4 Kết quả vào thời điểm Tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)

Đánh giá kết quả	Ranibizumab 0,5 mg (n=115)	Ranibizumab 0,5 mg + Laser (n=118)	Laser (n=110)
Thay đổi trung bình về thị lực chỉnh kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+6,1 (6,43)	+5,9 (7,92)	+0,8 (8,56)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)			
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) tại tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+6,8 (8,25) ^b	+6,4 (11,77) ^c	+0,9 (11,44)	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 ^a so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, $\pm$ SD) ^b	+6,1 (6,43) ^a	+5,9 (7,92) ^a	+0,8 (8,56)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12	37,4 ^d	43,2 ^b	15,5	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) tại tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, $\pm$ SD)	+6,8 (8,325) ^{ab}	+6,4 (11,877) ^{ac}	+0,9 (11,44)
Tăng ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12	22,6 ^e	22,9 ^f	8,2	Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12	37,4 ^d	43,2 ^b	15,5
				Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 chữ (% bệnh nhân) tại vào tháng thứ 12 (%)	22,6 ^e	22,9 ^f	8,2
				Số mũi tiêm trung bình (Tháng 0-11)	7,0	6,8	7,3 (giá trị)

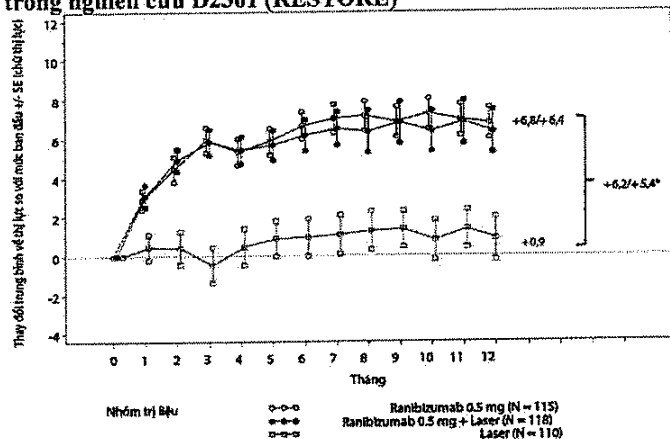
^bp<0,0001, ^cp=0,0004, ^dp=0,0001, ^ep=0,0032, ^fp=0,0021

10 hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)		10 hướng dẫn sử dụng đã được cấp phát (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)		
	Đánh giá kết quả ở tháng 36 so với D2301 (RESTORE) mức ban đầu trong nghiên cứu cứu D2301-E1 (RESTORE mở rộng)	Ranibizumab 0.5 mg trước n=83	Ranibizumab 0.5 mg trước + Laser n=83	Laser trước n=74*
	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ở tháng 24 (độ lệch chuẩn, SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ở tháng 36 (độ lệch chuẩn, SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
	Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 chữ vào tháng thứ 36 (%)	27,7	30,1	21,6
	Số lần tiêm trung bình (Tháng 12-35)*	6,8	6,0	6,5
	*p<0.0001 trong so sánh nhánh ranibizumab và nhánh laser n trong D2301-E1 (RESTORE mở rộng) là số bệnh nhân có giá trị ở cả D2301 (RESTORE) ở thời điểm ban đầu (Tháng 0) và ở lần thăm khám ở tháng 36. * Tỷ lệ bệnh nhân không điều trị bằng ranibizumab trong pha mở rộng là 19%, 25% và 20% lần lượt ở các nhóm dùng Ranibizumab trước, Ranibizumab trước + laser và dùng laser trước*^ap=0,0001, ^bp=0,0004, ^cp=0,0001, ^dp=0,0032, ^ep=0,0021			

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Hình 2 Thay đổi BCVA trung bình so với ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)



SE = sai số chuẩn của trung bình

Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)

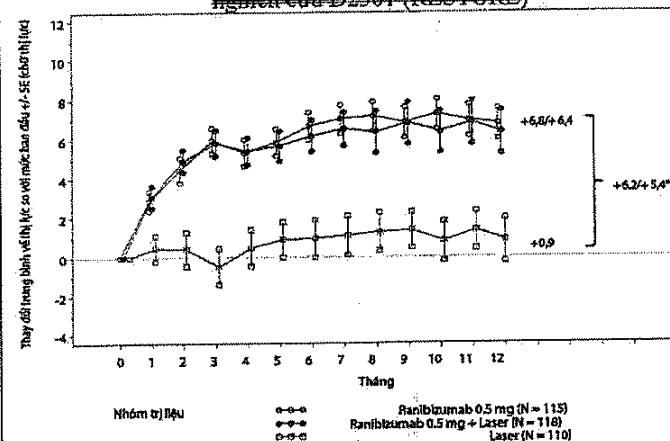
Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng) là một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, mở rộng 24 tháng. 240 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu chính 12 tháng được thu nhận vào nghiên cứu mở rộng và được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg khi cần thiết (*pro re nata* - PRN) ở cùng mắt đã được chọn là mắt nghiên cứu trong nghiên cứu chính. Việc điều trị được sử dụng hàng tháng khi có sự giảm thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) cho đến khi đạt được thị lực chính kính tốt nhất ổn định. Ngoài ra, điều trị bằng laser được sử dụng nếu nhà nghiên cứu cho là cần thiết và dựa trên các hướng dẫn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS).

Trung bình, 6,4 mũi tiêm ranibizumab được sử dụng cho mỗi bệnh nhân trong giai đoạn mở rộng 24 tháng ở những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab ở nghiên cứu chính. Trong số 74 bệnh nhân từ nhóm điều trị bằng laser ở nghiên cứu chính, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab tại một thời điểm nào đó trong giai đoạn mở rộng. Trung bình, 59 bệnh nhân này nhận được 8,1 mũi tiêm ranibizumab cho mỗi bệnh nhân trong 24 tháng của nghiên cứu mở rộng. Tỷ lệ bệnh nhân không cần đến bất kỳ điều trị bằng ranibizumab trong giai đoạn mở rộng là 19% ở nhóm sử dụng ranibizumab trước, 25% ở nhóm sử dụng ranibizumab + laser trước và 20% ở nhóm sử dụng laser trước.

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Hình 2 Thay đổi BCVA trung bình so với ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)



SE = sai số chuẩn của trung bình

Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)

Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng) là một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, mở rộng 24 tháng. 240 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu chính 12 tháng được thu nhận vào nghiên cứu mở rộng và được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg khi cần thiết (*pro re nata* - PRN) ở cùng mắt đã được chọn là mắt nghiên cứu trong nghiên cứu chính. Việc điều trị được sử dụng hàng tháng khi có sự giảm thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) cho đến khi đạt được thị lực chính kính tốt nhất ổn định. Ngoài ra, điều trị bằng laser được sử dụng nếu nhà nghiên cứu cho là cần thiết và dựa trên các hướng dẫn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS).

Trung bình, 6,4 mũi tiêm ranibizumab được sử dụng cho mỗi bệnh nhân trong giai đoạn mở rộng 24 tháng ở những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab ở nghiên cứu chính. Trong số 74 bệnh nhân từ nhóm điều trị bằng laser ở nghiên cứu chính, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab tại một thời điểm nào đó trong giai đoạn mở rộng. Trung bình, 59 bệnh nhân này nhận được 8,1 mũi tiêm ranibizumab cho mỗi bệnh nhân trong 24 tháng của nghiên cứu mở rộng. Tỷ lệ bệnh nhân không cần đến bất kỳ điều trị bằng ranibizumab trong giai đoạn mở rộng là 19% ở nhóm sử dụng ranibizumab trước, 25% ở nhóm sử dụng ranibizumab + laser trước và 20% ở nhóm sử dụng laser trước.

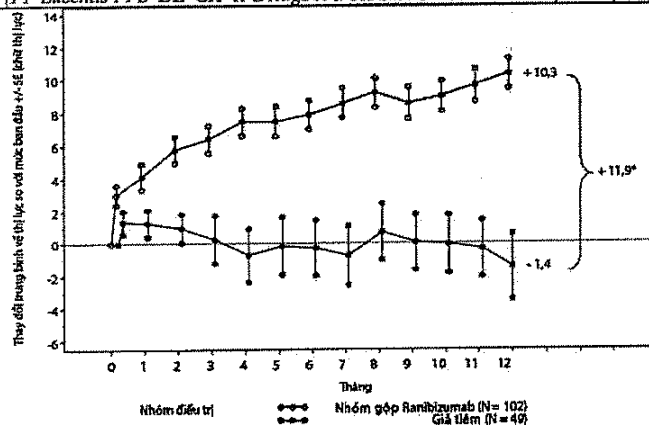
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)			
ranibizumab trước, 25% ở nhóm sử dụng ranibizumab + laser trước và 20% ở nhóm sử dụng laser trước. Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 5. Bảng 5 Kết quả vào tháng thứ 36 trong nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)				Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 5. Bảng 5 Kết quả vào tháng thứ 36 trong nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)			
Đánh giá kết quả so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính	Ranibizumab 0,5 mg trước n=83	Ranibizumab 0,5 mg trước + Laser n=83	Laser trước n=74*	Đánh giá kết quả so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính	Ranibizumab 0,5 mg trước n=83	Ranibizumab 0,5 mg trước + Laser n=83	Laser trước n=74*
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính vào tháng thứ 36 (Độ lệch chuẩn, SD)	+8,0 (10,09)	+6,7 (9,59)	+6,0 (9,35)	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính vào tháng thứ 36 (Độ lệch chuẩn, SD)	+8,0 (10,09)	+6,7 (9,59)	+6,0 (9,35)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	39 (47,0)	37 (44,6)	31 (41,9)	Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	39 (47,0)	37 (44,6)	31 (41,9)
Tăng ≥ 15 chữ thị lực so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	23 (27,7)	25 (30,1)	16 (21,6)	Tăng ≥ 15 chữ thị lực so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	23 (27,7)	25 (30,1)	16 (21,6)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt <i>(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)</i>	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật <i>(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)</i>	
n Số bệnh nhân có giá trị ở cả lúc ban đầu trong nghiên cứu chính (tháng 0) và lần thăm khám vào tháng thứ 36. * Trong số 74 bệnh nhân được điều trị bằng laser trước, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab trong nghiên cứu mở rộng Điểm số theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực (VFQ-25) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong nghiên cứu chính được làm ổn định trong giai đoạn mở rộng. Những người được điều trị bằng laser trong nhóm đối chứng của nghiên cứu chính và sau đó chuyển sang điều trị bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong giai đoạn mở rộng cho thấy sự cải thiện về điểm số theo VFQ-25. Dữ liệu về an toàn dài hạn của ranibizumab được quan sát thấy trong nghiên cứu mở rộng 24 tháng này đồng nhất với dữ liệu an toàn đã biết của Lucentis. Nghiên cứu D2201 (RESOLVE) Trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE), tổng số 151 bệnh nhân giảm thị lực do tổn thương trung tâm hoàng điểm được điều trị với ranibizumab (6mg/mL, n=51, 10mg/mL, n=51) hay với giả tiêm (n=49) tiêm vào dịch kính hàng tháng cho tới khi đáp ứng được những tiêu chuẩn dừng điều trị đã được xác định từ trước. Liều ranibizumab khởi đầu (0,3 mg hay 0,5 mg) có thể tăng gấp đôi tại bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu sau mũi tiêm đầu tiên nếu điều tra viên đánh giá rằng không đạt được đủ đáp ứng điều trị. Điều trị giải cứu bằng quang đông laser được phép từ tháng thứ 3 ở cả hai nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm 2 phần: phần thăm dò (42 bệnh nhân đầu tiên được phân tích tại thời điểm tháng thứ 6), và phần chứng thực (gồm 109 bệnh nhân còn lại đã phân tích tại thời điểm tháng thứ 12). Kết quả chính từ phần chứng thực của nghiên cứu (2/3 số bệnh nhân) được thể hiện trong Bảng 6 và Hình 3. Bảng 6 Kết quả tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)	<u>Quan sát thấy chức năng thị lực cải thiện có ý nghĩa thống kê được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab (có hoặc không có laser) so với nhóm chứng được đánh giá bằng NEI VFQ-25. Đối với các thang điểm phụ khác của bộ câu hỏi, không thiết lập được sự khác biệt về điều trị.</u> n Số bệnh nhân có giá trị ở cả lúc ban đầu trong nghiên cứu chính (tháng 0) và lần thăm khám vào tháng thứ 36. * Trong số 74 bệnh nhân được điều trị bằng laser trước, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab trong nghiên cứu mở rộng Điểm số theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực (VFQ-25) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong nghiên cứu chính được làm ổn định trong giai đoạn mở rộng. Những người được điều trị bằng laser trong nhóm đối chứng của nghiên cứu chính và sau đó chuyển sang điều trị bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong giai đoạn mở rộng cho thấy sự cải thiện về điểm số theo VFQ-25. Dữ liệu về <u>hồ sơ</u> an toàn dài hạn của ranibizumab được quan sát thấy trong nghiên cứu mở rộng 24 tháng này đồng nhất với dữ liệu an toàn đã biết của Lucentis. Nghiên cứu D2201 (RESOLVE) Trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE), tổng số 151 bệnh nhân giảm thị lực do tổn thương trung tâm hoàng điểm được điều trị với ranibizumab (6mg/mL, n=51, 10mg/mL, n=51) hay với giả tiêm (n=49) tiêm vào dịch kính hàng tháng cho tới khi đáp ứng được những tiêu chuẩn dừng điều trị đã được xác định từ trước. Liều ranibizumab khởi đầu (0,3 mg hay 0,5 mg) có thể tăng gấp đôi tại bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu sau mũi tiêm đầu tiên nếu điều tra viên đánh giá rằng không đạt được đủ đáp ứng điều trị. Điều trị giải cứu bằng quang đông laser được phép từ tháng thứ 3 ở cả hai nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm 2 phần: phần thăm dò (42 bệnh nhân đầu tiên được phân tích tại thời điểm tháng thứ 6), và phần chứng thực (gồm 109 bệnh nhân còn lại đã phân tích tại thời điểm tháng thứ 12). Kết quả chính từ phần chứng thực của nghiên cứu (2/3 số bệnh nhân) được thể hiện trong Bảng 6 và Hình 3. Bảng 6 Kết quả tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)	✓ CL.

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)		
Đánh giá kết quả	Nhóm gộp Ranibizumab (n=102)	Giá trị (n=49)	Đánh giá kết quả	Nhóm gộp Ranibizumab (n=102)	Giá trị (n=49)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)	Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^b	60,8	18,4	Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^b	60,8	18,4
Tăng ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^s	32,4	10,2	Tăng ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^s	32,4	10,2
^b p<0,0001, ^s p=0,0043			^b p<0,0001, ^s p=0,0043		
Hình 3 Thay đổi trung bình thị lực so với mức ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)			Hình 3 Thay đổi trung bình thị lực so với mức ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)		

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)



SE = sai số chuẩn của trung bình

Những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab đã có sự giảm liên tục độ dày võng mạc trung tâm (CRT). Vào tháng thứ 12, sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm (CRT) trung bình so với mức ban đầu là -194 micromet đối với ranibizumab so với -48 micromet của nhóm giả tiêm đối chứng.

Nhìn chung, kết quả về độ an toàn ở mắt và ngoài mắt trên bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) của cả hai nghiên cứu D2201 và D2301 tương đương với dữ liệu an toàn đã biết trước đây được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.

Nghiên cứu D2304 (RETAIN)

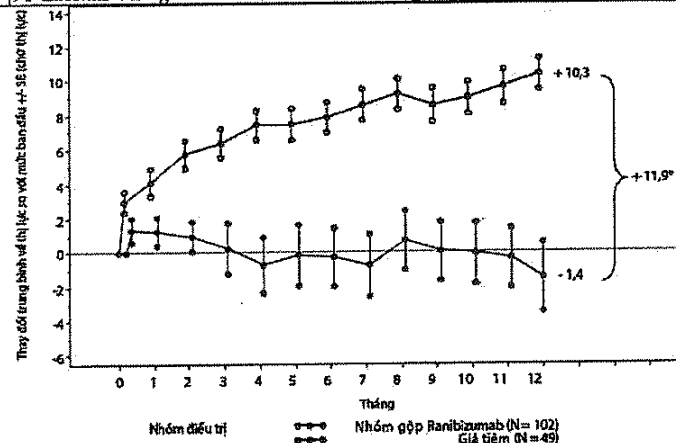
Trong nghiên cứu pha IIIb D2304 (RETAIN), 372 bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được chọn ngẫu nhiên để nhận mũi tiêm trong dịch kính của

- ranibizumab 0,5 mg với quang đông laser đồng thời trong chế độ điều trị và mở rộng (treat-and-extend, TE) (n = 121),
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị và mở rộng (n = 128), hoặc
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) (n = 123).

Trong tất cả các nhóm, điều trị bằng ranibizumab được bắt đầu với mũi tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho đến khi thị lực

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)



SE = sai số chuẩn của trung bình

Những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab đã có sự giảm liên tục độ dày võng mạc trung tâm (CRT). Vào tháng thứ 12, sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm (CRT) trung bình so với mức ban đầu là -194 micromet đối với ranibizumab so với -48 micromet của nhóm giả tiêm đối chứng.

Nhìn chung, kết quả về độ an toàn ở mắt và ngoài mắt trên bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) của cả hai nghiên cứu D2201 và D2301 tương đương với dữ liệu an toàn đã biết trước đây được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.

Nghiên cứu D2304 (RETAIN)

Trong nghiên cứu pha IIIb D2304 (RETAIN) pha IIIb, 372 bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1:1 để nhận mũi tiêm trong dịch kính của

- ranibizumab 0,5 mg với quang đông laser đồng thời trong chế độ điều trị và mở rộng (treat-and-extend, TE) (n=121),
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị và mở rộng (n=128), hoặc
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) (n=123).

cl

10 NƯƠNG DAN SỬ DỤNG QUANG ĐƯỢC PNE ĐƯỢC

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

chính kính tốt nhất (BCVA) ổn định ít nhất là 3 lần đánh giá liên tiếp hàng tháng. Quang đồng laser được sử dụng lúc ban đầu vào cùng ngày với mũi tiêm ranibizumab đầu tiên và sau đó khi cần dựa trên các tiêu chuẩn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS). Trong chế độ điều trị và mở rộng (TE), ranibizumab được dùng tại thời điểm điều trị dự kiến ở các khoảng cách 2-3 tháng. Trong chế độ điều trị khi cần thiết (PRN), thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) được đánh giá hàng tháng và sau đó ranibizumab được dùng trong cùng một lần thăm khám, nếu cần thiết. Ở tất cả các nhóm, việc điều trị hàng tháng được bắt đầu lại khi có sự giảm thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) do tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tiếp tục cho đến khi thị lực chính kính tốt nhất ổn định đã đạt được trở lại. Thời gian nghiên cứu là 24 tháng.

Trong nghiên cứu RETAIN, số lần thăm khám và điều trị của chế độ điều trị và mở rộng (TE) thấp hơn 40% so với số lần thăm khám hàng tháng theo yêu cầu của chế độ khi cần thiết (PRN). Với việc dùng cả hai chế độ điều trị, hơn 70% bệnh nhân đã có thể duy trì thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) của họ với tần suất thăm khám ≥ 2 tháng.

Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 7.

Bảng 7 Kết quả trong nghiên cứu D2304 (RETAIN)

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

10 NƯƠNG DAN SỬ DỤNG QUANG ĐƯỢC PNE ĐƯỢC

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Trong tất cả các nhóm, điều trị bằng ranibizumab được dùng hàng tháng bắt đầu với mũi tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho đến khi thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ổn định ít nhất là 3 lần đánh giá liên tiếp hàng tháng. Quang đồng laser được sử dụng lúc ban đầu vào cùng ngày với mũi tiêm ranibizumab đầu tiên và sau đó khi cần dựa trên các tiêu chuẩn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS). Trong chế độ điều trị và mở rộng (TE), ranibizumab được dùng tại thời điểm điều trị dự kiến ở các khoảng cách 2-3 tháng. Trong chế độ điều trị khi cần thiết (PRN), thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) được đánh giá hàng tháng và sau đó ranibizumab được dùng trong cùng một lần thăm khám, nếu cần thiết. Ở tất cả các nhóm, việc điều trị hàng tháng được bắt đầu lại khi có sự giảm thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) do tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tiếp tục cho đến khi thị lực chính kính tốt nhất ổn định đã đạt được trở lại. Thời gian nghiên cứu là 24 tháng.

Trong nghiên cứu RETAIN, số lần thăm khám và điều trị sau 3 lần tiêm đầu tiên lần lượt là 13 và 20 cho chế độ điều trị và mở rộng và chế độ điều trị khi cần thiết của chế độ điều trị và mở rộng (TE) thấp hơn 40% so với số lần thăm khám hàng tháng theo yêu cầu của chế độ khi cần thiết (PRN). Với việc dùng cả hai chế độ điều trị và mở rộng, hơn 70% bệnh nhân đã có thể duy trì thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) của họ với tần suất thăm khám trung bình ≥ 2 tháng.

Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 67.

Bảng 67 Kết quả trong nghiên cứu D2304 (RETAIN)

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

10 nhóm dân sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	+8,3 (8,1)	+6,5 (10,9)	+8,1 (8,5)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 24	43,6	40,8	45,3
Tăng ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 24	25,6	28,0	30,8

^b $p < 0,0001$

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

Không có sự khác biệt về kết quả thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) hoặc độ dày võng mạc trung tâm (CRT) của các bệnh nhân trong nghiên cứu RETAIN đã nhận được hoặc không nhận được thiazolidinedion đồng thời.

10 nhóm dân sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)

Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	+6,8 (6,0)	+6,6 (7,1)	+7,0 (6,4)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	+8,3 (8,1)	+6,5 (10,9)	+8,1 (8,5)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 24	43,6	40,8	45,3
Tăng ≥ 15 chữ hoặc thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Số mũi tiêm trung bình (tháng 0-23)	12,4	12,8	10,7

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

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

Không có sự khác biệt về kết quả thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) hoặc độ dày võng mạc trung tâm (CRT) của các bệnh nhân trong nghiên cứu RETAIN đã nhận được hoặc không nhận được thiazolidinedion đồng thời. Điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở những bệnh nhân bị bệnh võng mạc do đái tháo đường tăng sinh (PDR) đã được đánh giá trong nghiên cứu Protocol S, đánh giá điều trị bằng ranibizumab 0.5 mg tiêm trong dịch kính so với điều trị bằng phương pháp quang đông toàn bộ võng mạc (PRP). Tiêu chí chính là sự thay đổi thị lực trung bình tại năm thứ 2. Ngoài ra, thay đổi mức độ nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường được đánh giá dựa trên các hình ảnh chụp đáy mắt bằng cách sử dụng điểm số độ nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường (DRSS). Protocol S là một nghiên cứu pha 3 về sự không kém hơn, đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, phân bố song song, đã đưa vào nghiên cứu 305 bệnh nhân (394 mắt nghiên cứu) bị PDR có hoặc không có DME lúc ban đầu. Nghiên cứu so sánh ranibizumab 0.5 mg tiêm trong dịch kính với điều trị chuẩn bằng PRP. Tổng cộng có 191 mắt (48,5%) được chọn ngẫu nhiên dùng ranibizumab 0.5 mg và 203 mắt (51,5%) được chọn ngẫu nhiên dùng PRP. Tổng cộng có 88 mắt (22,3%) có DME lúc ban đầu: 42 mắt (22,0%) ở nhóm dùng ranibizumab và 46 mắt (22,7%) ở nhóm dùng PRP.

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

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

Bảng 7

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

Thay đổi được phân loại so với ban đầu	Protocol S		
	Ranibizumab 0.5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Khác biệt về tỷ lệ (%), khoảng tin cậy
cải thiện ≥ 2 bước			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9, 35,9)
cải thiện ≥ 3 bước			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9, 32,6)
xấu đi ≥ 2 bước			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7, -5,2)

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)								
	<table><tr><td colspan="4">xấu đi ≥ 3 bước</td></tr><tr><td>n (%)</td><td>1 (0.5%)</td><td>8 (4.0%)</td><td>-3.4 (-6.3, -0.5)</td></tr></table> DRSS= điểm số đo nặng của bệnh võng mạc do đái tháo đường (diabetic retinopathy severity score). n= số bệnh nhân hài lòng với tình trạng tại lần thăm khám. N= tổng số mắt nghiên cứu. Vào năm thứ nhất ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab trong Protocol S, sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS là đồng nhất ở những mắt không có DME lúc ban đầu (39,9%) và những mắt có DME lúc ban đầu (48,8%). Một phân tích dữ liệu 2 năm từ Protocol S đã cho thấy 42,3% (n=80) mắt ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab đã cải thiện ≥ 2 bước về DRSS so với 23,1% (n=46) mắt ở nhóm được điều trị bằng PRP. Ở nhóm được điều trị bằng ranibizumab, cải thiện ≥ 2 bước về DRSS so với ban đầu đã được quan sát thấy ở 58,5% (n=24) mắt có DME lúc ban đầu và 37,8% (n=56) mắt không có DME. DRSS cũng được đánh giá trong 3 nghiên cứu pha 3 độc lập, đối chứng với hoạt chất ở bệnh nhân suy giảm thị lực do DME (ranibizumab 0,5mg PRN với laser) bao gồm tổng cộng 875 bệnh nhân, trong đó có khoảng 75% bệnh nhân châu Á. Trong một phân tích tổng hợp của những nghiên cứu này, 48,4% trong số 315 bệnh nhân với điểm DRSS có thể phân loại được thuộc nhóm bệnh nhân mắc bệnh võng mạc do đái tháo đường không tăng sinh (NPDR) hoặc kém hơn tại thời điểm ban đầu đã có sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS ở tháng thứ 12 khi được điều trị bằng ranibizumab (n = 192) so với 14,6% bệnh nhân được điều trị bằng laser (n = 123). Trong 405 bệnh nhân với DRSS có thể phân loại được có NPDR trung bình hoặc tốt hơn, quan sát thấy sự cải thiện ≥ 2 bước về DRSS ở lần lượt 1,4% và 0,9% -bệnh nhân điều trị bằng ranibizumab hoặc laser.	xấu đi ≥ 3 bước				n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)
xấu đi ≥ 3 bước									
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)						

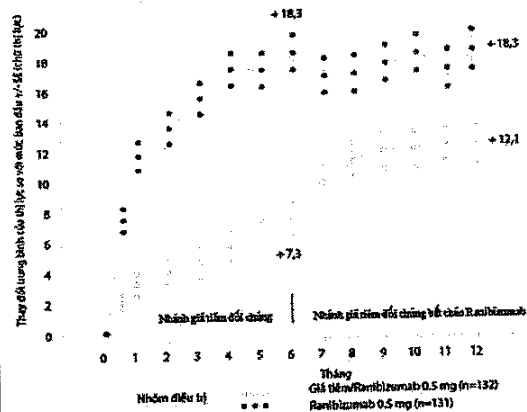
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)						
Nghiên cứu D2303 (REVEAL) Nghiên cứu D2303 (REVEAL) là một thử nghiệm pha IIb ngẫu nhiên, mù đôi trong 12 tháng đã được tiến hành ở bệnh nhân châu Á. Tương tự như nghiên cứu chính RESTORE 12 tháng về thiết kế thử nghiệm và tiêu chuẩn thu nhận/loại trừ, 390 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm được chọn ngẫu nhiên để được tiêm ranibizumab 0,5 mg dưới dạng đơn trị liệu và quang đông laser giả (n = 133), tiêm ranibizumab 0,5 mg và quang đông laser (n = 129) hoặc giả tiêm và quang đông laser (n = 128). Thay đổi trung bình về thị lực vào tháng thứ 12 so với ban đầu là +6,6 chữ ở nhóm dùng ranibizumab đơn trị liệu, +6,4 chữ ở nhóm dùng ranibizumab cộng với laser và +1,8 chữ ở nhóm dùng laser. Nhìn chung, kết quả về hiệu quả và tính an toàn của nghiên cứu REVEAL ở những bệnh nhân châu Á bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) phù hợp với kết quả của nghiên cứu RESTORE ở bệnh nhân người da trắng bị phù hoàng điểm do đái tháo đường. Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) Nghiên cứu FVF4165g (BRAVO) và nghiên cứu FVF4166g (CRUISE) Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc đã được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm chứng BRAVO và CRUISE với đối tượng tuyển chọn là tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc BRVO (n = 397) và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc CRVO (n = 392) tương ứng. Trong cả hai nghiên cứu, đối tượng nhận được hoặc 0,3 mg hoặc 0,5 mg ranibizumab tiêm trong dịch kính hoặc giả tiêm**. Sau 6 tháng, bệnh nhân nhóm chứng dùng giả tiêm được chuyển qua dùng ranibizumab 0,5 mg. Trong BRAVO, laser quang đông dưới dạng điều trị giải cứu được phép sử dụng trong tất cả các nhóm từ tháng thứ 3. Kết quả chính từ BRAVO và CRUISE được tóm tắt trong Bảng 8 và Hình 4 và 5. Bảng 8 Kết quả vào tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)	Nghiên cứu D2303 (REVEAL) Nghiên cứu D2303 (REVEAL) là một thử nghiệm pha IIb ngẫu nhiên, mù đôi trong 12 tháng đã được tiến hành ở bệnh nhân châu Á. Tương tự như nghiên cứu chính RESTORE 12 tháng về thiết kế thử nghiệm và tiêu chuẩn thu nhận/loại trừ, 390 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm được chọn ngẫu nhiên để được tiêm ranibizumab 0,5 mg dưới dạng đơn trị liệu và quang đông laser giả (n = 133), tiêm ranibizumab 0,5 mg và quang đông laser (n = 129) hoặc giả tiêm và quang đông laser (n = 128). Thay đổi trung bình về thị lực vào tháng thứ 12 so với ban đầu là +6,6 chữ ở nhóm dùng ranibizumab đơn trị liệu, +6,4 chữ ở nhóm dùng ranibizumab cộng với laser và +1,8 chữ ở nhóm dùng laser. Nhìn chung, kết quả về hiệu quả và tính an toàn của nghiên cứu REVEAL ở những bệnh nhân châu Á bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) phù hợp với kết quả của nghiên cứu RESTORE ở bệnh nhân người da trắng bị phù hoàng điểm do đái tháo đường. Điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) Nghiên cứu FVF4165g (BRAVO) và nghiên cứu FVF4166g (CRUISE) Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc đã được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm chứng BRAVO và CRUISE với đối tượng tuyển chọn là tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc BRVO (n = 397) và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc CRVO (n = 392) tương ứng. Trong cả hai nghiên cứu, đối tượng nhận được hoặc 0,3 mg hoặc 0,5 mg ranibizumab tiêm trong dịch kính hoặc giả tiêm**. Sau 6 tháng, bệnh nhân nhóm chứng dùng giả tiêm được chuyển qua dùng ranibizumab 0,5 mg. Trong BRAVO, laser quang đông dưới dạng điều trị giải cứu được phép sử dụng trong tất cả các nhóm từ tháng thứ 3. Kết quả chính quan trọng từ BRAVO và CRUISE được tóm tắt trong Bảng 8 và 9, và Hình 4 và 5 và 6. Bảng 8 Kết quả vào ở tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO) <table><tr><td></td><td>BRAVO</td><td>CRUISE</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> cl.		BRAVO	CRUISE			
	BRAVO	CRUISE					

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)			Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)				
	Giả tiêm/Lucentis 0.5 mg (n=132)	Lucentis 0.5 mg (n=131)		Giả tiêm/Lucentis 0.5 mg (n=132)	Lucentis 0.5 mg (n=131)	Giả tiêm/Lucentis 0.5 mg (n=132)	Lucentis 0.5 mg (n=131)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b (chữ) (tiêu chí đánh giá chính)	+7,3	+18,3	Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^{ab} (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) (tiêu chí đánh giá chính)	+7,3 (13,0)	+18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ)	+12,1	+18,3	Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+12,1 (14,4)	+18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b	28,8 %	61,1 %	Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^a (%) ^b	28,8 %	61,1 %	16,9	47,7
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12	43,9 %	60,3 %	Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (%)	43,9 %	60,3 %	33,1	50,8
Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị laser giải cứu trong 12 tháng	61,4 %	34,4 %	Tỷ lệ bệnh nhân (%) được điều trị laser giải cứu trong 12 tháng	61,4 %	34,4 %	Không áp dụng	Không áp dụng
^b p<0,0001			^{ba} p<0,0001 cho cả 2 nghiên cứu				

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Hình 4 Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ mức ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)



SE= sai số chuẩn của trung bình

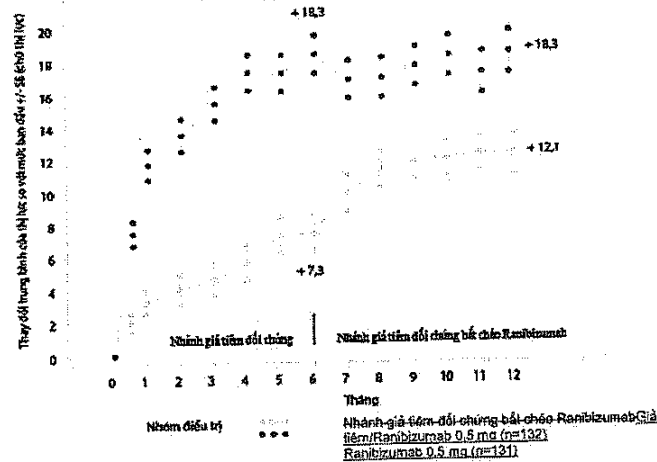
Bảng 9 Kết quả đạt được vào tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (CRUISE)

	Giả tiêm/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b (chữ)	+0,8	+14,9
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ)	+7,3	+13,9
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b	16,9 %	47,7 %
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt	33,1 %	50,8 %

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Hình 54 Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ mức ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)



BL=Mức ban đầu; SE= sai số chuẩn của trung bình

Bảng 9 Kết quả đạt được vào tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (CRUISE)

	Giả tiêm/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b (chữ)	+0,8	+14,9
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ)	+7,3	+13,9
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b	16,9 %	47,7 %

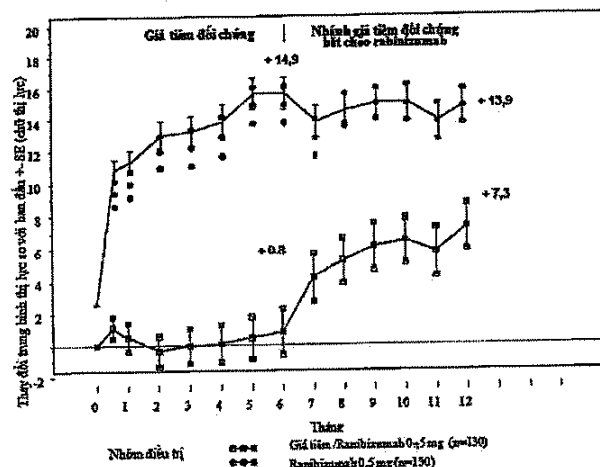
Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12

^b $p < 0,0001$

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



SE = sai số chuẩn của trung bình

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

Đã nhận thấy sự cải thiện thị lực với trị liệu ranibizumab tại thời điểm

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

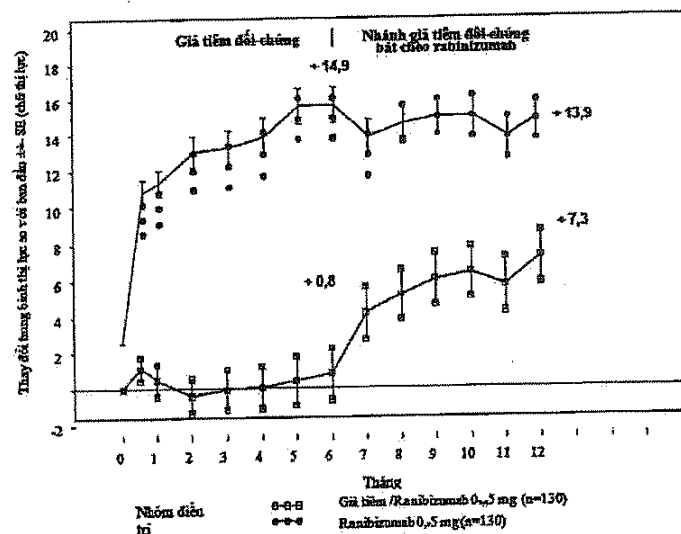
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12

33,1 %

50,8 %

^b $p < 0,0001$

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



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

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

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

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

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

6 và 12 tháng cùng với báo cáo lợi ích ghi nhận bởi bệnh nhân được đánh giá bằng Bộ câu hỏi Chức năng Thị giác của Viện Mắt Quốc gia (VFQ-25), liên quan đến hoạt động xa và gần, một tiêu chí phụ về hiệu quả được xác định từ trước. Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và nhóm chứng được đánh giá ở tháng thứ 6 với giá trị p từ 0,02 đến 0,0002.

Nghiên cứu E2401 (CRYSTAL) và nghiên cứu E2402 (BRIGHTER)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng dài hạn (24 tháng) của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) đã được đánh giá trong các nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL, tuyển chọn các đối tượng bị tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) (n=455) và tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm (CRVO) (n=357) tương ứng. Trong cả hai nghiên cứu, các đối tượng được dùng chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) bằng ranibizumab 0,5 mg, được kiểm soát bởi tiêu chuẩn ổn định trên từng bệnh nhân. BRIGHTER là một nghiên cứu ở 3 nhóm, ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, so sánh ranibizumab 0,5 mg được dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với quang đông laser bổ trợ, với quang đông laser đơn độc. Sau 6 tháng, các đối tượng trong nhóm dùng đơn trị liệu bằng laser có thể nhận được ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL là nghiên cứu ở 1 nhóm dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg. Các biện pháp đánh giá kết quả chính từ nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL được trình bày trong Bảng 10 và Hình 6 và 7.

Bảng 10 Kết quả vào tháng thứ 6 (BRIGHTER) và tháng thứ 24 (BRIGHTER và CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg (N=356)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 6 ^b (chữ) (độ lệch chuẩn,	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Đã nhận thấy sự cải thiện thị lực với trị liệu ranibizumab tại thời điểm 6 và 12 tháng cùng với báo cáo lợi ích ghi nhận bởi bệnh nhân được đánh giá bằng Bộ câu hỏi Chức năng Thị giác của Viện Mắt Quốc gia (VFQ-25), liên quan đến hoạt động xa và gần, một tiêu chí phụ về hiệu quả được xác định từ trước. Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và nhóm chứng được đánh giá ở tháng thứ 6 với giá trị p từ 0,02 đến 0,0002.

Nghiên cứu E2401 (CRYSTAL) và nghiên cứu E2402 (BRIGHTER)

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng dài hạn (24 tháng) của Lucentis ở những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát do tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO) đã được đánh giá trong các nghiên cứu BRIGHTER (BRVO) và CRYSTAL (CRVO), tuyển chọn các đối tượng bị tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) (n=455) và tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm (CRVO) (n=357) tương ứng. Trong cả hai nghiên cứu, các đối tượng được dùng chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) bằng ranibizumab 0,5 mg, được kiểm soát bởi tiêu chuẩn ổn định bệnh được cá nhân hóa trên cho từng bệnh nhân. BRIGHTER là một nghiên cứu ở 3 nhóm, ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất, so sánh ranibizumab 0,5 mg được dùng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với quang đông laser bổ trợ, với quang đông laser đơn độc. Sau 6 tháng, các đối tượng trong nhóm dùng đơn trị liệu bằng laser có thể nhận được ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL là nghiên cứu ở 1 nhóm dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg.

Các biện pháp đánh giá kết quả chính quan trọng từ nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL được trình bày trong Bảng 10 và Hình 6 và 7.

Bảng 10 Kết quả vào tháng thứ 6 (BRIGHTER) và tháng thứ 24 (BRIGHTER và CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg (N=356)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 6 ^b (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)

Từ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)				
SD)				
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 ^b (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24	52,8%	59,6%	43,3%	49,2%
Số lần tiêm trung bình (độ lệch chuẩn, SD) (Tháng 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA (Không áp dụng)	13,1 (6,39)

* Khởi đầu điều trị ở tháng thứ 6 bằng ranibizumab 0,5 mg được cho phép (24 bệnh nhân được điều trị chỉ bằng laser).

^b $p < 0,0001$ đối với cả hai so sánh trong nghiên cứu BRIGHTER vào tháng thứ 6: Lucentis 0,5 mg so với Laser và Lucentis 0,5 mg + Laser so với Laser.

^b $p < 0,0001$ đối với giả thuyết không (null hypothesis) trong nghiên cứu CRYSTAL rằng thay đổi trung bình vào tháng thứ 24 so với mức ban đầu là không.

Hình 6 BRIGHTER: Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu sau 24 tháng

Từ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)				
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24 ^b (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Tỷ lệ bệnh nhân đạt được ≥ 15 chữ thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) vào tháng thứ 24	52,8%	59,66%	43,3%	49,2%
Số lần mũi tiêm trung bình (độ lệch chuẩn, SD) (Tháng 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA (Không áp dụng)	13,1 (6,39)

^a $p < 0,0001$ đối với cả hai so sánh trong nghiên cứu BRIGHTER vào tháng thứ 6: Lucentis 0,5 mg so với Laser và Lucentis 0,5 mg + Laser so với Laser.

^b $p < 0,0001$ đối với giả thuyết không (null hypothesis) trong nghiên cứu CRYSTAL rằng thay đổi trung bình vào tháng thứ 24 so với mức ban đầu là không.

* Khởi đầu điều trị ở tháng thứ 6 bằng ranibizumab 0,5 mg được cho phép (24 bệnh nhân được điều trị chỉ bằng laser).

* Khởi đầu điều trị ở tháng thứ 6 bằng ranibizumab 0,5 mg được cho phép (24 bệnh nhân được điều trị chỉ bằng laser).

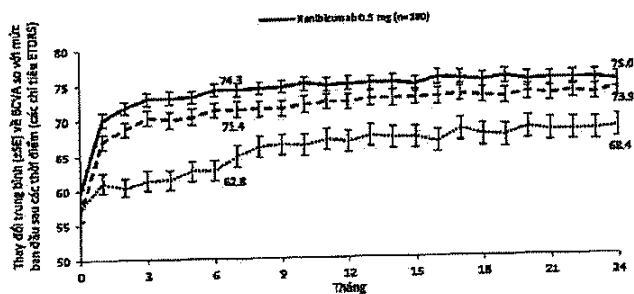
^b $p < 0,0001$ đối với cả hai so sánh trong nghiên cứu BRIGHTER vào tháng thứ 6: Lucentis 0,5 mg so với Laser và Lucentis 0,5 mg + Laser so với Laser.

^b $p < 0,0001$ đối với giả thuyết không (null hypothesis) trong nghiên cứu CRYSTAL rằng thay đổi trung bình vào tháng thứ 24 so với mức ban đầu là không.

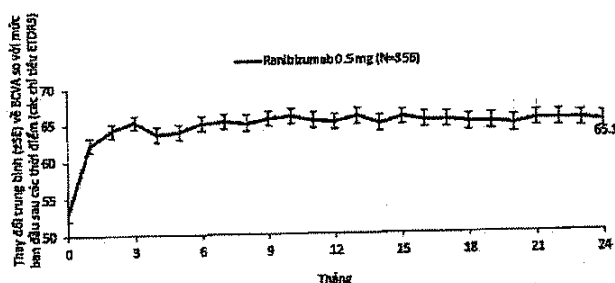
Hình 6 BRIGHTER: Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu sau 24 tháng

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)



Hình 7 CRYSTAL: Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu sau 24 tháng

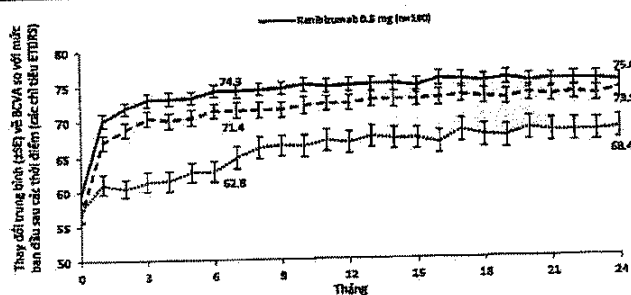


Trong nghiên cứu BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg với liệu pháp laser bổ trợ đã chứng minh hiệu quả không kém hơn so với đơn trị liệu bằng ranibizumab từ lúc ban đầu đến tháng thứ 24 như được đánh giá bởi thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số lần tiêm ranibizumab được dùng trong giai đoạn này.

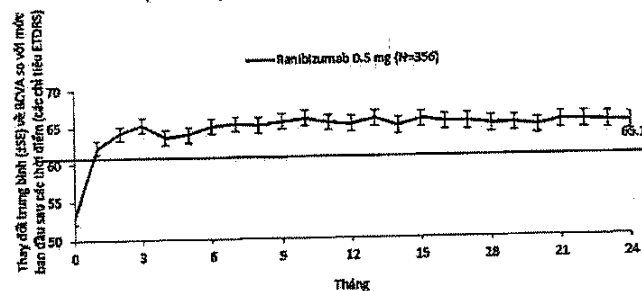
Trong cả hai nghiên cứu, giảm nhanh chóng và có ý nghĩa so với mức ban đầu về độ dày võng mạc trung tâm đã được quan sát thấy vào tháng thứ nhất. Tác dụng này được duy trì cho đến tháng thứ 24. Tác dụng có lợi của việc điều trị bằng ranibizumab là tương tự, bất kể khi có thiếu máu cục bộ võng mạc. Trong nghiên cứu BRIGHTER, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 87) hoặc không có thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 35) và được dùng đơn trị liệu bằng

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)



Hình 7 CRYSTAL: Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) so với mức ban đầu sau 24 tháng



Trong nghiên cứu BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg với liệu pháp laser bổ trợ đã chứng minh hiệu quả không kém hơn so với đơn trị liệu bằng ranibizumab từ lúc ban đầu đến tháng thứ 24 (Khoảng tin cậy 95%, -2,8, 1,4), như được đánh giá bởi thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số lần tiêm ranibizumab được dùng trong giai đoạn này.

Trong cả hai nghiên cứu, giảm nhanh chóng và có ý nghĩa thống kê so với mức ban đầu về độ dày võng mạc trung tâm đã được quan sát thấy vào tháng thứ nhất. Tác dụng này được duy trì cho đến tháng thứ 24. Tác dụng có lợi của việc điều trị bằng ranibizumab là tương tự, bất kể khi có thiếu máu cục bộ võng mạc. Trong nghiên cứu BRIGHTER, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 8746) hoặc không có thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 35133) và được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
ranibizumab đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu theo thứ tự là +15,4 chữ và +12,9 chữ vào tháng thứ 24. Trong nghiên cứu CRYSTAL, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 107) hoặc không có thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 109), được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu theo thứ tự là +11,1 chữ và +12,9 chữ. Tác dụng có lợi về mặt cải thiện thị lực đã được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg bất kể thời gian mắc bệnh của họ trong cả hai nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Ở những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 3 tháng, đã quan sát thấy sự tăng thị lực theo thứ tự là 13,3 chữ và 10,0 chữ vào tháng thứ nhất; 17,7 chữ và 13,2 chữ vào tháng thứ 24 trong nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị tại thời điểm chẩn đoán. Dữ liệu về độ an toàn dài hạn của ranibizumab đã được quan sát trong các nghiên cứu 24 tháng này đồng nhất với hồ sơ về độ an toàn của Lucentis đã được biết. Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) Nghiên cứu G2301 (MINERVA) Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát do các bệnh nguyên khác ngoài thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch (nAMD) và cận thị bệnh lý (PM) đã được đánh giá dựa trên dữ liệu 12 tháng của một nghiên cứu then chốt ngẫu nhiên, mù đôi, giả tiêm đối chứng G2301 (MINERVA). Do nhiều bệnh nguyên ban đầu liên quan, 5 phân nhóm (vân dạng mạch máu, bệnh hắc võng mạc sau viêm, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, bệnh hắc võng mạc tự phát và bệnh nguyên khác) đã được xác định trước để phân tích. Trong nghiên cứu này, 178 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào một trong các nhóm sau: • ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ liều dùng theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh; • giả tiêm lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh. Bắt đầu ở tháng thứ 2, tất cả các bệnh nhân được điều trị nhãn mờ bằng ranibizumab khi cần thiết. Tiêu chí chính được đánh giá bởi thay đổi về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2. Kết quả chính từ nghiên cứu MINERVA được tóm tắt trong Bảng 11	đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu theo thứ tự lần lượt là +15,34 chữ và +12,915,6 chữ vào tháng thứ 24. Trong nghiên cứu CRYSTAL, các bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 10753) hoặc không có thiếu máu cục bộ võng mạc (N = 109300), được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab đã có sự thay đổi trung bình so với mức ban đầu theo thứ tự lần lượt là +11,1 chữ và +12,9 chữ. Tác dụng có lợi về mặt cải thiện thị lực đã được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân được dùng đơn trị liệu bằng ranibizumab 0,5 mg bất kể thời gian mắc bệnh của họ trong cả hai nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Ở những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh < 3 tháng, đã quan sát thấy sự tăng thị lực theo thứ tự lần lượt là 13,3 chữ và 10,0 chữ vào tháng thứ nhất; 17,7 chữ và 13,2 chữ vào tháng thứ 24 trong nghiên cứu BRIGHTER và CRYSTAL. Thị lực tương ứng đạt được ở bệnh nhân có thời gian mắc bệnh > 12 tháng lần lượt là 8,6 và 8,4 chữ. Nên xem xét việc bắt đầu điều trị tại thời điểm chẩn đoán. Dữ liệu về độ an toàn dài hạn của ranibizumab đã được quan sát trong các nghiên cứu 24 tháng này đồng nhất với hồ sơ về độ an toàn của Lucentis đã được biết. Điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) Nghiên cứu G2301 (MINERVA) Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis ở bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát do các bệnh nguyên khác ngoài thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch (nAMD) và cận thị bệnh lý (PM) đã được đánh giá dựa trên dữ liệu 12 tháng của một nghiên cứu then chốt ngẫu nhiên, mù đôi, giả tiêm đối chứng G2301 (MINERVA). Do nhiều bệnh nguyên ban đầu liên quan, 5 phân nhóm (vân dạng mạch máu, bệnh hắc võng mạc sau viêm, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, bệnh hắc võng mạc tự phát và bệnh nguyên khác) đã được xác định trước để phân tích. Trong nghiên cứu này, 178 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 vào một trong các nhóm sau: • ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ liều dùng theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh; • giả tiêm lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân, dựa trên hoạt động của bệnh. Bắt đầu ở tháng thứ 2, tất cả các bệnh nhân được điều trị nhãn mờ bằng ranibizumab khi cần thiết. Tiêu chí chính được đánh giá bởi thay đổi về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2. Kết quả chính từ nghiên cứu MINERVA được tóm tắt trong Bảng 11 và Hình 8.	

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt
(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

và 12 và Hình 8.

Bảng 11 Kết quả ở tháng thứ 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Giả tiêm (n=59)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 (chữ) (Trung bình bình phương tối thiểu) *	+9,5	-0,4
Tỷ lệ bệnh nhân đạt được $\geq$ 10 chữ so với lúc ban đầu hoặc đạt được 84 chữ ở tháng thứ 2	42,4%	14,0%
Tỷ lệ bệnh nhân không mất $>$ 10 chữ so với lúc ban đầu ở tháng thứ 2	99,2%	91,2%
Giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường (CSFT) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 (Trung bình bình phương tối thiểu) *	77 μ m	-9,8 μ m

CSFT = độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường

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

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật
(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)

Bảng 11 Kết quả ở tháng thứ 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Giả tiêm (n=59)
Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 (chữ) (Trung bình bình phương tối thiểu) *	+9,5	-0,4
Tỷ lệ bệnh nhân đạt được $\geq$ 10 chữ so với lúc ban đầu hoặc đạt được 84 chữ ở tháng thứ 2	42,4%	14,0%
Tỷ lệ bệnh nhân không mất $>$ 10 chữ so với lúc ban đầu ở tháng thứ 2	99,2%	91,2%
Giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường (CSFT) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 (Trung bình bình phương tối thiểu) *	77 μ m	-9,8 μ m

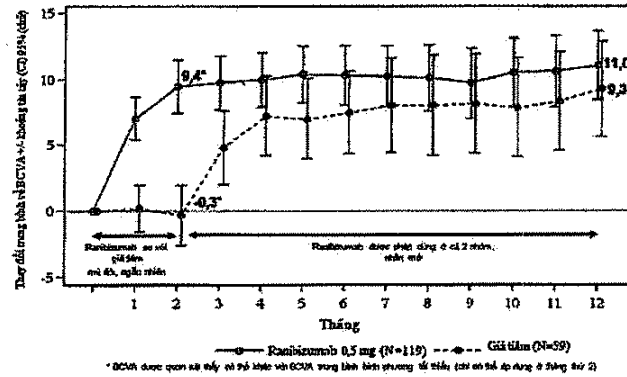
CSFT = độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường

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

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

Hình 8 Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 12 (MINERVA)



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

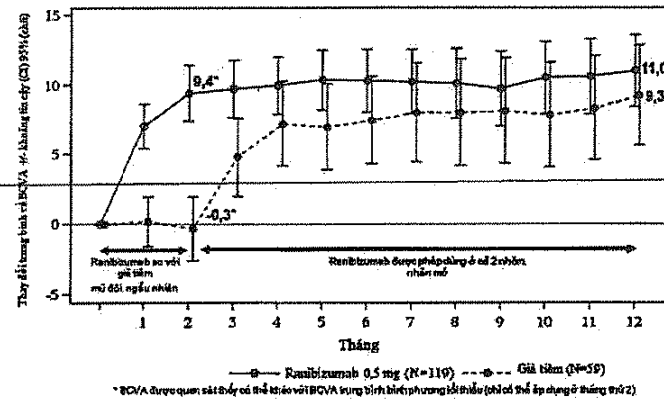
Bảng 12 Hiệu quả điều trị tổng thể và hiệu quả điều trị ở các phân nhóm bệnh nguyên ban đầu đối với biến số chính ở tháng thứ 2 (MINERVA)

Tổng thể và theo bệnh nguyên ban đầu	Hiệu quả điều trị ở nhóm giả tiêu (chữ)	Số bệnh nhân (n) (điều trị + giả tiêu)
Tổng thể	9,9	175*
Vân dạng mạch máu	14,6	27
Bệnh hắc võng mạc sau viêm	6,5	27
Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch	5,0	23
Bệnh hắc võng mạc tự phát	11,4	62
Các bệnh nguyên hỗn hợp ^a	10,6	36

Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)

Hình 8 Thay đổi trung bình về thị lực chính kính tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 12 (MINERVA)



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

Bảng 12 Hiệu quả điều trị tổng thể và hiệu quả điều trị ở các phân nhóm bệnh nguyên ban đầu đối với biến số chính ở tháng thứ 2 (MINERVA)

Tổng thể và theo bệnh nguyên ban đầu	Hiệu quả điều trị ở nhóm giả tiêu (chữ)	Số bệnh nhân (n) (điều trị + giả tiêu)
Tổng thể	9,9	175*
Vân dạng mạch máu	14,6	27
Bệnh hắc võng mạc sau viêm	6,5	27
Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch	5,0	23
Bệnh hắc võng mạc tự phát	11,4	62
Các bệnh nguyên hỗn hợp ^a	10,6	36

10 hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt

(PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)

* bao gồm bệnh nguyên tân mạch hắc mạc (CNV) mà không thuộc các phân nhóm khác
* số bệnh nhân với các dữ liệu có sẵn trong phân tích
Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng.
Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 5,8 ở nhóm ranibizumab so với 5,4 ở những bệnh nhân trong nhóm giả tiêm cùng với điều trị bằng ranibizumab. Ở nhóm giả tiêm, 7 trong số 59 bệnh nhân đã không được điều trị bằng ranibizumab ở mắt nghiên cứu trong thời gian 12 tháng.
Một xu hướng về lợi ích do bệnh nhân báo cáo, như được đo bằng điểm số tổng hợp theo NEI VFQ-25 (Bảng câu hỏi về chức năng thị giác 25 mục của Viện mắt quốc gia Mỹ), đã được quan sát thấy từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 cho các bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab so với nhóm giả tiêm đối chứng. Xu hướng này được duy trì đến tháng thứ 12.

Bệnh nhĩ

5 bệnh nhân thiếu niên từ 12-17 tuổi bị suy giảm thị lực thứ phát do tân mạch hắc mạc (CNV) được điều trị nhãn mô bằng ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân dựa trên bằng chứng về hoạt động của bệnh (ví dụ suy giảm thị lực (VA)/dịch ở bên trong/dưới võng mạc, xuất huyết hoặc rỉ). Thay đổi về thị lực chính kinh tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 12 được cải thiện ở tất cả 5 bệnh nhân, trong khoảng từ +5 đến +38 chữ (trung bình 16,6 chữ). Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với một sự ổn định hoặc giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng. Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 3 (xem phần Liều dùng và cách dùng, Bệnh nhĩ).

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

Nghiên cứu F2301 (RADIANCE)

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis trên các bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc trong cận thị bệnh lý đã được đánh giá dựa trên số liệu 12 tháng của nghiên cứu chủ chốt có đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên F2301 (RADIANCE). Nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hai chế độ liều của ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính so với trị liệu quang động học bằng verteporfin (vPDT).

277 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào các nhánh trị liệu sau:

- Nhóm I (ranibizumab 0,5mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh

10 hướng dẫn sử dụng đang được cập nhật

(PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 VI.0)

* bao gồm bệnh nguyên tân mạch hắc mạc (CNV) mà không thuộc các phân nhóm khác
* số bệnh nhân với các dữ liệu có sẵn trong phân tích
Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng.
Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 5,8 ở nhóm ranibizumab so với 5,4 ở những bệnh nhân trong nhóm giả tiêm cùng với điều trị bằng ranibizumab. Ở nhóm giả tiêm, 7 trong số 59 bệnh nhân đã không được điều trị bằng ranibizumab ở mắt nghiên cứu trong thời gian 12 tháng.
Một xu hướng về lợi ích do bệnh nhân báo cáo, như được đo bằng điểm số tổng hợp theo NEI VFQ-25 (Bảng câu hỏi về chức năng thị giác 25 mục của Viện mắt quốc gia Mỹ), đã được quan sát thấy từ lúc ban đầu đến tháng thứ 2 cho các bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab so với nhóm giả tiêm đối chứng. Xu hướng này được duy trì đến tháng thứ 12.

Bệnh nhĩ

5 bệnh nhân thiếu niên từ 12-17 tuổi bị suy giảm thị lực thứ phát do tân mạch hắc mạc (CNV) được điều trị nhãn mô bằng ranibizumab 0,5 mg lúc ban đầu, tiếp theo là phác đồ điều trị theo từng bệnh nhân dựa trên bằng chứng về hoạt động của bệnh (ví dụ suy giảm thị lực (VA)/dịch ở bên trong/dưới võng mạc, xuất huyết hoặc rỉ). Thay đổi về thị lực chính kinh tốt nhất (BCVA) từ lúc ban đầu đến tháng thứ 12 được cải thiện ở tất cả 5 bệnh nhân, trong khoảng từ +5 đến +38 chữ (trung bình 16,6 chữ). Sự cải thiện thị lực đã được đi kèm với một sự ổn định hoặc giảm độ dày võng mạc trung tâm dưới thị trường trong thời gian 12 tháng. Số lần tiêm ranibizumab trung bình đã được thực hiện ở mắt nghiên cứu trong 12 tháng là 3 (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, BỆNH NHĨ).

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

Nghiên cứu F2301 (RADIANCE)

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis trên các bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc trong cận thị bệnh lý đã được đánh giá dựa trên số liệu 12 tháng của nghiên cứu chủ chốt có đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên F2301 (RADIANCE). Nghiên cứu được thiết kế để đánh giá hai chế độ liều của ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính so với trị liệu quang động học bằng verteporfin (vPDT).

277 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào các nhánh trị liệu sau:

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)			
theo tiêu chuẩn “ổn định” được xác định khi không có sự thay đổi nào về BCVA so với hai lần đánh giá định kỳ hàng tháng trước đó. - Nhóm II (ranibizumab 0,5 mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “hoạt động bệnh lý” được xác định khi suy giảm thị giác có thể quy cho rò rỉ hoặc chảy dịch trong/dưới võng mạc do sang thương tân mạch hắc mạc cần cứu trên đánh giá bằng OCT và/hoặc FA - Nhóm III (thực hiện vPDT, bệnh nhân có thể được điều trị với ranibizumab kể từ tháng thứ 3). Sau 12 tháng nghiên cứu, các bệnh nhân ở nhóm I được tiêm trung bình 4,6 lần (từ 1 đến 11 lần), các bệnh nhân nhóm II tiêm 3,5 lần (từ 1 đến 12 lần). Trong nhóm II (nhóm bệnh nhân nhận chế độ điều trị dựa trên hoạt động bệnh lý, xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG), 50,9% bệnh nhân cần phải tiêm 1 hoặc 2 lần, 34,5% cần phải tiêm 3 đến 5 lần và 14,7% cần phải tiêm 6 đến 12 lần trong 12 tháng nghiên cứu. Ở nhóm II, 62,9% bệnh nhân không cần phải tiêm trong 6 tháng cuối của nghiên cứu. Kết quả quan trọng thu được từ thử nghiệm RADIANCE được tổng hợp ở Bảng 13 và Hình 9. Bảng 13 Kết quả ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 (nghiên cứu RADIANCE)				Nhóm I (ranibizumab 0,5mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “ổn định” được xác định khi không có sự thay đổi nào về BCVA so với hai lần đánh giá định kỳ hàng tháng trước đó. Nhóm II (ranibizumab 0,5 mg, dùng với chế độ liều điều chỉnh theo tiêu chuẩn “hoạt động bệnh lý” được xác định khi suy giảm thị giác có thể quy cho rò rỉ hoặc chảy dịch trong/dưới võng mạc do sang thương tân mạch hắc mạc cần cứu trên đánh giá bằng OCT và/hoặc FA. Nhóm III (thực hiện vPDT, bệnh nhân có thể được điều trị với ranibizumab kể từ tháng thứ 3). Sau 12 tháng nghiên cứu, các bệnh nhân ở nhóm I được tiêm trung bình 4,6 lần (từ 1 đến 11 lần), các bệnh nhân nhóm II tiêm 3,5 lần (từ 1 đến 12 lần). Trong nhóm II (nhóm bệnh nhân nhận chế độ điều trị dựa trên hoạt động bệnh lý, xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG), 50,9% bệnh nhân cần phải tiêm 1 hoặc 2 lần, 34,5% cần phải tiêm 3 đến 5 lần và 14,7% cần phải tiêm 6 đến 12 lần trong 12 tháng nghiên cứu. Ở nhóm II, 62,9% bệnh nhân không cần phải tiêm trong 6 tháng cuối của nghiên cứu. Kết quả quan trọng thu được từ thử nghiệm RADIANCE được tổng hợp ở Bảng 13 và Hình 9. Bảng 13 Kết quả ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 (nghiên cứu RADIANCE)			
	Nhóm I Ranibizu mab 0,5mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizuma b 0.5mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT* (n=55)				
Tháng 3				Tháng 3			
Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm ban đầu ^h (chữ)	+10,5	+10,6	+2,2	Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm ban đầu ^h (chữ)	+10,5	+10,6	+2,2
Ti lệ bệnh nhân tăng ≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	61,9%	65,5%	27,3%	Ti lệ bệnh nhân tăng ≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	61,9%	65,5%	27,3%
Ti lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	38,1%	43,1%	14,5%	Ti lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Tháng 12				Tháng 12			

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)				Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)			
≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	61,9 %	65,5 %	27,3 %	Số lần tiêm tính đến tháng thứ 12:	4,6	3,5	không áp dụng
≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %	Trung bình	4,0	2,0	không áp dụng
Tháng 12				Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với thời điểm ban đầu^a (chữ)	+12,8	+12,5	không áp dụng
Số lần tiêm tính đến tháng thứ 12:	4,6	3,5	không áp dụng	Tỷ lệ bệnh nhân tăng	60,5 %	69,0 %	không áp dụng
Trung bình	4,0	2,0	không áp dụng	≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	60,5 %	69,0 %	không áp dụng
Trung vị				≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	53,3 %	51,7 %	không áp dụng
Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với thời điểm ban đầu ^a (chữ)	+12,8	+12,5	không áp dụng	* So sánh đối chứng tính đến tháng thứ 3. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng trị liệu vPDT được phép dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 (Trong nhóm III, 38 bệnh nhân dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi) ^b p<0,00001 so với đối chứng vPDT			
Tỷ lệ bệnh nhân tăng	69,5 %	69,0 %	không áp dụng	U.			
≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	53,3 %	51,7 %	không áp dụng				
≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA							
* So sánh đối chứng tính đến tháng thứ 3. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng trị liệu vPDT được phép dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 (Trong nhóm III, 38 bệnh nhân dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi)							
^b p<0,00001 so với đối chứng vPDT							

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018) Hình 9 Thay đổi trung bình so với giá trị BCVA ban đầu theo thời gian cho tới tháng thứ 12 (thử nghiệm RADIANCE) Thay đổi trung bình VA so với ban đầu ± SE (Chữ) Có thể dùng ranibizumab ●●●● Ranibizumab 0,5 mg nhóm I theo tính ổn định (N=100) ■■■■ Ranibizumab 0,5 mg nhóm II theo hoạt động bệnh (N=116) ▲▲▲▲ vPDT nhóm 3 tính đến tháng thứ 3 (N=50) ▲▲▲▲ Ranibizumab 0,5 mg/vPDT nhóm III từ tháng thứ 3 trở đi (N=50) SE = sai số chuẩn của giá trị trung bình Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm vPDT có thể được dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi Cải thiện thị giác có kèm theo việc giảm độ dày của võng mạc trung tâm. Các lợi ích điều trị của nhóm dùng ranibizumab so với nhóm trị liệu vPDT theo báo cáo của bệnh nhân ($p < 0,05$) được ghi nhận dựa trên cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi VFQ-25.	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0) Hình 9 Thay đổi trung bình so với giá trị BCVA ban đầu theo thời gian cho tới tháng thứ 12 (thử nghiệm RADIANCE) Thay đổi trung bình VA so với ban đầu ± SE (Chữ) Có thể dùng ranibizumab ●●●● Ranibizumab 0,5 mg nhóm I theo tính ổn định (N=195) ■■■■ Ranibizumab 0,5 mg nhóm II theo hoạt động bệnh (N=116) ▲▲▲▲ vPDT nhóm 3 tính đến tháng thứ 3 (N=55) ▲▲▲▲ Ranibizumab 0,5 mg/vPDT nhóm III từ tháng thứ 3 trở đi (N=55) SE = sai số chuẩn của giá trị trung bình Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm vPDT có thể được dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi Cải thiện thị giác có kèm theo việc giảm độ dày của võng mạc trung tâm. Các lợi ích điều trị của nhóm dùng ranibizumab so với nhóm trị liệu vPDT theo báo cáo của bệnh nhân ($p < 0,05$) được ghi nhận dựa trên cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi VFQ-25.	
DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG Tiêm ranibizumab trong dịch kính cả 2 bên mắt cho khỉ cynomolgus với các liều từ 0,25 mg/1 mắt đến 2,0 mg/1 mắt, 1 lần mỗi 2 tuần cho đến 26 tuần đã dẫn đến các tác dụng trên mắt phụ thuộc liều.	DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG Tiêm ranibizumab trong dịch kính cả 2 bên mắt cho khỉ cynomolgus với các liều từ 0,25 mg/1 mắt đến 2,0 mg/1 mắt, 1 lần mỗi 2 tuần cho đến 26 tuần đã dẫn đến các tác dụng trên mắt phụ thuộc liều.	Cập nhật theo EMA SmPC Aug2020

CL.

Tờ hướng dẫn sử dụng đang được phê duyệt (PI Lucentis PFS DE CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị được cập nhật (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Trong mắt, có sự tăng phụ thuộc liều về độ tiền phòng và các tế bào của tiền phòng ở mức cao nhất 2 ngày sau khi tiêm. Độ nặng của đáp ứng viêm thường giảm ở các lần tiêm sau hoặc trong thời gian hồi phục. Ở phần sau của mắt có sự thâm nhiễm tế bào dịch kính và hiện tượng ruồi bay, có khuynh hướng phụ thuộc liều và kéo dài đến cuối thời gian điều trị. Trong nghiên cứu 26 tuần, độ nặng của viêm dịch kính tăng lên theo số lần tiêm. Tuy nhiên đã quan sát thấy dấu hiệu đảo ngược trong thời gian hồi phục. Bản chất và thời gian viêm phần sau mắt gợi ý một đáp ứng kháng thể qua trung gian miễn dịch, mà đáp ứng này có thể không biểu lộ trên lâm sàng. Sự hình thành đục thủy tinh thể được quan sát ở một số động vật sau một thời gian viêm nặng tương đối dài, gợi ý những thay đổi ở thủy tinh thể là thứ phát sau quá trình viêm trầm trọng. Tăng tạm thời áp lực 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 cho thấy quá trình thoái hóa. Những thay đổi viêm dạng u hạt đã được ghi nhận ở đĩa thị giác trong một số trường hợp. Những thay đổi này ở phần sau của mắt giảm, và trong một số trường hợp mất đi, trong thời gian hồi phục. Sau khi tiêm trong dịch kính, không phát hiện dấu hiệu nào về nhiễm độc toàn thân. Các kháng thể đối với ranibizumab trong huyết thanh và dịch kính được tìm thấy ở một số trong nhóm phụ động vật được điều trị. Chưa có dữ liệu về tính gây ung thư và gây đột biến. Ở khi 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 khối lượng hoặc cấu trúc của nhau thai, mặc dù, dựa trên tác dụng dược lý của thuốc, ranibizumab được xem là có khả năng gây quái thai và gây độc đối với phôi-thai. Tuy nhiên do hạn chế của liều sử dụng dùng tiêm trong dịch kính, các liều 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 tương ứng 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.	Trong mắt, có sự tăng phụ thuộc liều về độ tiền phòng và các tế bào của tiền phòng ở mức cao nhất 2 ngày sau khi tiêm. Độ nặng của đáp ứng viêm thường giảm ở các lần tiêm sau hoặc trong thời gian hồi phục. Ở phần sau của mắt có sự thâm nhiễm tế bào dịch kính và hiện tượng ruồi bay, có khuynh hướng phụ thuộc liều và kéo dài đến cuối thời gian điều trị. Trong nghiên cứu 26 tuần, độ nặng của viêm dịch kính tăng lên theo số lần tiêm. Tuy nhiên, đã quan sát thấy dấu hiệu đảo ngược trong thời gian hồi phục. Bản chất và thời gian viêm phần sau mắt gợi ý một đáp ứng kháng thể qua trung gian miễn dịch, mà đáp ứng này có thể không biểu lộ trên lâm sàng. Sự hình thành đục thủy tinh thể được quan sát ở một số động vật sau một thời gian viêm nặng tương đối dài, gợi ý những thay đổi ở thủy tinh thể là thứ phát sau quá trình viêm trầm trọng. Tăng tạm thời áp lực nội nhãn <u>thoảng qua</u> sau tiêm được quan sát thấy sau khi tiêm trong dịch kính, bất kể liều dùng. Những thay đổi ở mắt qua kính hiển vi có liên quan đến viêm và không cho thấy quá trình thoái hóa. Những thay đổi viêm dạng u hạt đã được ghi nhận ở đĩa thị giác trong một số trường hợp. Những thay đổi này ở phần sau của mắt giảm, và trong một số trường hợp mất đi, trong thời gian hồi phục. Sau khi tiêm trong dịch kính, không phát hiện dấu hiệu nào về nhiễm độc toàn thân. Các kháng thể đối với ranibizumab trong huyết thanh và dịch kính được tìm thấy ở một số trong nhóm phụ động vật được điều trị. Chưa có dữ liệu về tính gây ung thư và <u>hoặc</u> gây đột biến. Ở khi mang thai, việc điều trị bằng ranibizumab tiêm trong dịch kính <u>dẫn đến mức phơi nhiễm toàn thân tối đa từ gấp 0,9-7 lần so với trường hợp xấu nhất là phơi nhiễm lâm sàng</u>, không gây ra độc tính đối với sự phát triển của thai hoặc gây quái thai, và không có ảnh hưởng trên khối lượng hoặc cấu trúc của nhau thai, mặc dù, dựa trên tác dụng dược lý của thuốc, ranibizumab được xem là có khả năng gây quái thai và gây độc đối với phôi-thai. <u>Tuy nhiên do hạn chế của liều sử dụng dùng tiêm trong dịch kính, các liều 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 tương ứng với liều hấp thu toàn thân ở người.</u> 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.	

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG QUANG ĐƯỢC PHÉ DUYỆT (PI Lucentis PFS DE_CH IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐỀ NGHỊ ĐƯỢC CẬP NHẬT (PI Lucentis 2.3mg/0.23ml vial EMA SmPC Aug2020 V1.0)	
Tuy nhiên, một trường hợp đã được mô tả là có nồng độ ranibizumab trong huyết thanh cao ở động vật mẹ và có ranibizumab trong huyết thanh của thai, cho thấy là kháng thể kháng ranibizumab hoạt động như một protein tải (chứa vùng Fc) đối với ranibizumab, do đó làm giảm độ thanh thải của chất này trong huyết thanh của vật mẹ và làm cho nó có khả năng truyền qua nhau thai. 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 màng Fab (xem khuyến cáo trong phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).	Tuy nhiên, một trường hợp đã được mô tả là có nồng độ ranibizumab trong huyết thanh cao ở động vật mẹ và có ranibizumab trong huyết thanh của thai, cho thấy là kháng thể kháng ranibizumab hoạt động như một protein tải (chứa vùng Fc) đối với ranibizumab, do đó làm giảm độ thanh thải của chất này trong huyết thanh của vật mẹ và làm cho nó có khả năng truyền qua nhau thai. Do các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai đã được tiến hành trên các động vật mang thai khỏe mạnh và bệnh tật (ví dụ đái tháo đường) có thể làm thay đổi tính thấm của nhau thai đối với màng Fab, nên diễn giải nghiên cứu một cách thận trọng. (xem khuyến cáo trong phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).	
HẠN DÙNG 36 tháng kể từ ngày sản xuất.	HẠN DÙNG 36 tháng kể từ ngày sản xuất.	Nội dung không đổi
ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C). Không làm đông lạnh. Giữ bơm tiêm đóng sẵn thuốc trong khay được niêm kín trong hộp carton để tránh ánh sáng. Trước khi sử dụng, có thể giữ khay chưa mở ở nhiệt độ phòng (25°C) đến 24 giờ. Không dùng Lucentis quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.	ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C). Không làm đông đá lạnh. Giữ bơm tiêm đóng sẵn thuốc trong khay được niêm kín trong hộp carton để tránh ánh sáng. Trước khi sử dụng, có thể giữ khay chưa mở ở nhiệt độ phòng (25°C) đến 24 giờ. Không dùng Lucentis quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.	Nội dung không đổi Dịch lại cho sát nghĩa
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 mL dung dịch.	QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 mL dung dịch.	Nội dung không đổi
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS	TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS	Nội dung không đổi
CƠ SỞ SẢN XUẤT Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Đức Cơ sở đóng gói cấp 2 và xuất xưởng lô: Novartis Pharma Stein AG Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ	CƠ SỞ SẢN XUẤT Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1 sơ cấp : Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Đức Cơ sở đóng gói cấp 2 thứ cấp và xuất xưởng lô: Novartis Pharma Stein AG Alcon-Couvreur NV Rijksweg 14, 2870 Puurs, Bỉ Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ	Cập nhật cơ sở đóng gói thứ cấp mới theo công văn số 10508/QLD-ĐK ngày 14/04/2020
PHIÊN BẢN PI_Lucentis PFS_DE_CH_IPL Aug2016/UK SmPC Dec2016/VN Apr2018	PHIÊN BẢN PI_Lucentis PFS_DE_CH_IPL Aug2016/UK SmPC EMA SmPC Aug2020 V1.1 Dec2016/VN Apr2018	Cập nhật lại cách viết phiên bản

6/33

BSL3



NOVARTIS

DAI DIEN

TAI THANH PHO

HO CHI MINH

Hỗ trợ bán theo đơn

Lucentis®

Thuốc chống sự hình thành tân mạch

MÔ TẢ THÀNH PHẦN**Dạng bào chế**

Dung dịch tiêm.

Lucentis được cung cấp trong một bơm tiêm đóng sẵn thuốc.

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

Phân hoạt chất

Mỗi mL chứa 10 mg ranibizumab. Mỗi bơm tiêm đóng sẵn thuốc chứa 1,65 mg ranibizumab trong 0,165 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.**Tá dược**

Alpha, alpha-trehalose dihydrat, histidine hydrochlorid, monohydrat, histidine, polysorbate 20, nước để tiêm.

CHỈ ĐỊNH

Lucentis được chỉ định để:

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

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**Liều lượng**

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 tiêm một lần trong dịch kính. Liều này tương đương cho một thể tích tiêm 0,05 mL. Khoảng cách giữa hai liều tiêm trong cùng 1 mắt không nên ngắn hơn 1 tháng.

Nhóm bệnh nhân mục tiêu nói chung

Điều trị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt, suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) hoặc do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc (RVO), suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc (CNV) thứ phát sau cận thị bệnh lý (PM):

Việc điều trị được bắt đầu với 1 mũi tiêm mỗi tháng cho đến khi đạt được thị lực tối đa và/hoặc không có dấu hiệu hoạt động của bệnh.

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

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

Nếu bệnh nhân đang được điều trị theo phác đồ điều trị và mở rộng (treat-and-extend), khoảng cách điều trị có thể được mở rộng từng bước cho đến khi có các dấu hiệu hoạt động của bệnh hoặc suy giảm thị lực tái phát. Khoảng cách điều trị nên được mở rộng thêm không vượt quá hai tuần một lần đối với thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt và tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc, hoặc thêm 1 tháng một lần đối với phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tắc tĩnh mạch nhánh võng mạc (BRVO). Nếu hoạt động của bệnh tái phát, nên rút ngắn khoảng cách điều trị cho phù hợp.

Khi điều trị suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc thứ phát sau cận thị bệnh lý, nhiều bệnh nhân chỉ cần 1 đến 2 mũi tiêm trong năm đầu tiên, trong khi một số bệnh nhân cần điều trị thường xuyên hơn (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

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

Lucentis đã được sử dụng đồng thời với phương pháp laser quang đông trong một số thử nghiệm lâm sàng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Khi dùng trong cùng ngày, Lucentis nên được dùng ít nhất 30 phút sau khi laser quang đông. Lucentis có thể được dùng cho bệnh nhân đã dùng phương pháp quang đông bằng laser trước đó.

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 giới hạn 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 LÝ LÂM SÀNG/DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Bệnh nhi

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

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Còn hạn chế kinh nghiệm sử dụng cho những bệnh nhân suy giảm thị lực do phù hoàng điểm gây ra do đái tháo đường trên 75 tuổi.

Cách dùng

Cũng như tất cả các thuốc dùng đường tiêm, phải kiểm tra kỹ Lucentis bằng mắt về tiểu phân 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 chất khử khuẩn bàn tay phẫu thuật, găng vô khuẩn, drap vô khuẩn, banh 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 của bệnh nhân trước khi thực hiện thủ thuật tiêm trong dịch kính (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Da quanh mắt, mí mắt và bề mặt của mắt cần được khử khuẩn. Nên gây tê đầy đủ và sử dụng thuốc diệt khuẩn dùng tại chỗ phổ rộng trước khi 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 kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. Sau đó bơm vào 0,05 ml, nên luân phiên vị trí tiêm trên cùng mạc mắt cho những mũi tiêm tiếp theo.

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

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 đơn của bác sĩ.

Các phản ứng liên quan tiêm trong dịch kính

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 trong điều trị (Xem phần **BIẾN CỐ BẤT LỢI CỦA THUỐC**). Phải luôn luôn áp dụng kỹ thuật tiêm vô khuẩn đúng khi sử dụng Lucentis. Ngoài ra, bệnh nhân phải được theo dõi suốt tuần lễ sau khi tiêm để điều trị sớm nếu xảy ra nhiễm khuẩn. Cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất cứ triệu chứng nào nghi ngờ viêm nội nhãn hoặc bất cứ tình trạng nào được đề cập ở trên.

Tăng áp lực nội nhãn

Đã ghi nhận tăng áp lực nội nhãn thoáng qua (IOP) trong vòng 60 phút sau khi tiêm Lucentis (Xem phần BIẾN CỐ BẤT LỢI CỦA THUỐC). Tăng áp lực nội nhãn kéo dài cũng được báo cáo. Vì vậy cả áp lực nội nhãn và tình trạng tưới máu đầu thần kinh thị - phải được theo dõi và xử trí thích hợp.

Điều trị đồng thời cả hai mắt:

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

Miễn dịch

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

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

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

Ngưng dùng Lucentis

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

Thị lực tốt nhất có chỉnh kính (BCVA) giảm hơn 30 chữ so với lần đánh giá thị lực gần nhất.

Áp lực nội nhãn tăng ≥ 30 mmHg.

Rách võng mạc.

Xuất huyết võng mạc ảnh hưởng hố trung tâm hoặc kích thước của vùng xuất huyết $\geq 50\%$ của toàn bộ tổn thương.

Phẫu thuật võng mạc được thực hiện 28 ngày trước hoặc được lên kế hoạch thực hiện 28 ngày sau.

Rách biểu mô sắc tố võng mạc

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

Bong võng mạc do vết rách hoặc lỗ hoàng điểm

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

Bệnh nhân còn giới hạn thông tin:

Có ít kinh nghiệm trong việc điều trị những bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường type I. Lucentis chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước đây đã được tiêm trong dịch kính, ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn toàn thân, bệnh vồng mạc tăng sinh do đái tháo đường hoặc ở các bệnh nhân có bệnh mắt kèm theo như bong võng mạc hoặc lỗ hoàng điểm. Cũng không có kinh nghiệm về việc điều trị Lucentis ở bệnh nhân đái tháo đường có HbA1c trên 12% và tăng huyết áp chưa được kiểm soát. Do thiếu thông tin, nên khuyến cáo các bác sĩ nên xem xét khi điều trị những bệnh nhân này cần được xem xét.

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

Các tác dụng toàn thân sau khi tiêm trong dịch kính

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

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

Bệnh nhân có tiền sử RVO, RVO nhánh thiếu máu và RVO trung tâm

Có ít kinh nghiệm trong điều trị của các bệnh nhân có tiền sử RVO, bệnh nhân bị RVO nhánh thiếu máu (BRVO) và RVO trung tâm (CRVO). Ở những bệnh nhân bị RVO có các dấu hiệu lâm sàng của thiếu máu cục bộ không hồi phục mất chức năng thị giác, không khuyến cáo điều trị.

Người lái xe và vận hành máy móc

Trị liệu 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 BIẾN CỐ BẤT LỢI CỦA THUỐC). 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.

BIẾN CỐ BẤT LỢI CỦA THUỐC

Tóm tắt về hồ sơ an toàn

Nhóm bệnh nhân bị AMD thể ướt

Có tổng cộng 1.315 bệnh nhân trong dân số nghiên cứu tính an toàn của 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 biến cố bất lợi 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 trong điều trị (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Những biến cố về mắt nghiêm trọng khác quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị Lucentis bao gồm viêm trong mắt và tăng áp lực nội nhãn (Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

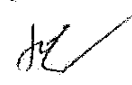
Những biến cố bất lợi được liệt kê dưới đây chiếm một tỷ lệ cao hơn (ít nhất 2 điểm số phần trăm) ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Lucentis 0,5 mg so với những người điều trị ở nhóm chứng (giả tiêm (xem định nghĩa ở phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG/DƯỢC ĐỘNG HỌC) hoặc liệu pháp quang động học (PDT) với verteporfin)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

Nhóm bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường

Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có kiểm chứng tiêm giả một năm (RESOLVE) tiến hành ở 102 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab và trong một thử nghiệm có đối chứng laser trong 1 năm (RESTORE) ở 235 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được điều trị bằng ranibizumab (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).). Nhiễm trùng đường tiết niệu thuộc nhóm tần suất thường gặp, đáp ứng các tiêu chuẩn về phản ứng bất lợi trong Bảng 1 dưới đây, các biến cố khác ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm RESOLVE và RESTORE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.

Nhóm bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc

Độ an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong 2 thử nghiệm 12 tháng (BRAVO và CRUISE) được tiến hành lần lượt ở 264 bệnh nhân và 261 bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm thứ phát sau tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh (BRVO) và tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm (CRVO) được điều trị bằng ranibizumab theo thứ tự tương ứng (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Các biến cố ở mắt và ngoài mắt trong các thử nghiệm BRAVO và CRUISE đã được báo cáo với tần suất và mức độ nặng tương tự như đã thấy trong các thử nghiệm về thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.



Nhóm bệnh nhân cận thị bệnh lý

Tính an toàn của Lucentis đã được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng kéo dài 12 tháng (RADIANCE), trong đó 224 bệnh nhân điều trị với ranibizumab có cận thị bệnh lý (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Các tần suất và mức độ nặng của các biến cố liên quan đến mắt và ngoài mắt được báo cáo trong thử nghiệm này cũng tương tự như các biến cố quan sát được trong thử nghiệm với bệnh AMD thể ướt.

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

Các phản ứng bất lợi của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo hệ thống phân loại cơ quan MedDRA.

Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được sắp xếp theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng bất lợi thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, loại tần suất tương ứng đối với mỗi phản ứng bất lợi được dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Bảng 1 Phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	Viêm mũi họng
Thường gặp	Cúm, nhiễm trùng đường tiết niệu*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	Thiếu máu
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Lo âu
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Nhức đầu
Thường gặp	Đột quỵ
Rối loạn mắt	
Rất thường 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.
Thường gặp	Thoái hóa võng mạc, rối loạn võng mạc, bong võng mạc, rách võng mạc, bong biểu mô sắc tố võng mạc, rách biểu mô sắc tố võng mạc, giảm thị lực, xuất huyết dịch kính, rối loạn dịch kính, viêm màng mạch nhỏ, viêm mống mắt, viêm

Ít gặp	móng mắt-thể mi, đục thủy tinh thể, đục thủy tinh thể dưới bao, đục bao sau, viêm giác mạc đốm, mòn giác mạc, đồ tiền phòng, nhìn mờ, xuất huyết tại chỗ tiêm, xuất huyết mắt, viêm kết mạc, viêm kết mạc dị ứng, tiết dịch mắt, lóa mắt, sợ ánh sáng, khó chịu ở mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, xung huyết kết mạc.
	Mù, viêm nội nhãn, mù tiền phòng, xuất huyết tiền phòng, bệnh giác mạc, dính móng mắt, lắng đọng ở giác mạc, phù giác mạc, khứa giác mạc, đau tại chỗ tiêm, kích ứng tại chỗ tiêm, cảm giác bất thường trong mắt, kích ứng mí mắt.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Ho
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phản ứng dị ứng (phát ban, mề đay, ngứa, ban đỏ)
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương	
Rất thường gặp	Đau khớp
Xét nghiệm	
Rất thường gặp	Tăng áp lực nội nhãn

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

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME), kết quả liên quan đến thị lực hoặc độ dày võng mạc trung tâm ở những bệnh nhân được điều trị bằng Lucentis không bị ảnh hưởng bởi việc điều trị đồng thời với thiazolidinedione (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

Đối với việc sử dụng phối hợp trị liệu quang động học (PDT) với verteporfin và Lucentis trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già thể ướt, xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG.

Đối với việc sử dụng phối hợp phương pháp quang đông bằng laser và Lucentis ở bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG và phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ranibizumab ở phụ nữ có thai.

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

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu về khả năng sinh sản.

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

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng (MOA)

Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng tái tổ hợp giống như ở người nhằm chống lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu A ở người (VEGF-A). Ranibizumab gắn kết với ái lực cao vào các dạng đồng đẳng VEGF-A (ví dụ VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ và VEGF₁₆₅), do đó ngăn ngừa sự gắn kết VEGF-A vào các thụ thể của nó là VEGFR-1 và VEGFR-2.

Dược lực học (PD)

Sự gắn kết VEGF A vào các thụ thể của nó dẫn đến tăng sinh tế bào nội mô và hình thành tân mạch, cũng như thoát mạch, tất cả những biến đổi này được cho là góp phần vào sự tiến triển của sự hình thành tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già hay cận thị bệnh lý và phù hoàng điểm gây giảm thị lực trong đái tháo đường và tắc tĩnh mạch võng mạc.

Dược động học (PK)

Hấp thu

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 từ 0,05 đến 1,0 mg/1 mắt. Khi tiêm Lucentis 0,5 mg/1 mắt trong dịch kính hàng tháng, nồng độ cao nhất trong huyết thanh (C_{max}) đạt được khoảng 1 ngày sau khi tiêm, được dự đoán thường ở mức từ 0,79 đến 2,90 ng/ml, và nồng độ thấp nhất trong huyết thanh (C_{min}) được dự đoán thường ở mức từ 0,07 đến 0,49 ng/ml. Nồng độ Ranibizumab trong huyết thanh của bệnh nhân tắc tĩnh mạch võng mạc và phù hoàng điểm gây ra bởi bệnh đái tháo đường cũng tương đương với bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già AMD có tân mạch.

Phân bố và thải trừ

Dựa trên phân tích dược động học ở nhóm nghiên cứu và sự biến mất của ranibizumab khỏi huyết thanh ở bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già có tân mạch điều trị với liều 0,5 mg, thời gian bán thải trung bình của ranibizumab trong dịch kính khoảng 9 ngày. Nồng độ của Ranibizumab trong huyết thanh được dự đoán thấp hơn khoảng 90.000 lần so với nồng độ của ranibizumab trong dịch kính.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

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

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

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Điều trị AMD thể ướt

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

Nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR)

Trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA), bệnh nhân có tân mạch hắc mạc (CNV) dạng kính điển tối thiểu hoặc tân mạch hắc mạc dạng ẩn không kính điển được tiêm trong dịch kính hàng tháng bằng Lucentis 0,3 mg hoặc 0,5 mg hoặc tiêm giả. Tổng số 716 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu này (giả tiêm: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Các dữ liệu được thu thập đến cuối tháng thứ 24.

Trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR) bệnh nhân có tổn thương tân mạch hắc mạc (CNV) dạng kính điển tuyệt đối được điều trị hoặc:

1) tiêm Lucentis 0,3 mg trong dịch kính hàng tháng và giả trị liệu quang động (PDT); 2) tiêm Lucentis 0,5 mg trong dịch kính hàng tháng và giả trị liệu quang động (PDT); hoặc 3) giả tiêm trong dịch kính và liệu pháp quang động (PDT) với verteporfin có hoạt tính. Giả trị liệu quang động (PDT) hoặc với verteporfin có hoạt tính được dùng với lần tiêm Lucentis khởi đầu và mỗi 3 tháng sau đó nếu chụp mạch máu huỳnh quang cho thấy vẫn còn hoặc tái phát rò rỉ mạch. Tổng số 423 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu này (giả tiêm: 143; Lucentis 0,3 mg: 140; Lucentis 0,5 mg: 140). Các dữ liệu được thu thập đến cuối tháng thứ 24.

**** Quy trình giả tiêm đối chứng gồm gây tê mắt theo cách giống như tiêm Lucentis trong dịch kính. Đầu của bơm tiêm không kim lúc đó đè vào kết mạc và piston của bơm tiêm không kim được đẩy xuống.**

Các kết quả chi tiết được nêu trong Bảng 2 và 3 và Hình 1

Bảng 2: Kết quả vào thời điểm Tháng thứ 12 và Tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA)

Đánh giá kết quả	Tháng	Giả tiêm (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%
Tăng ≥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, SD) ^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

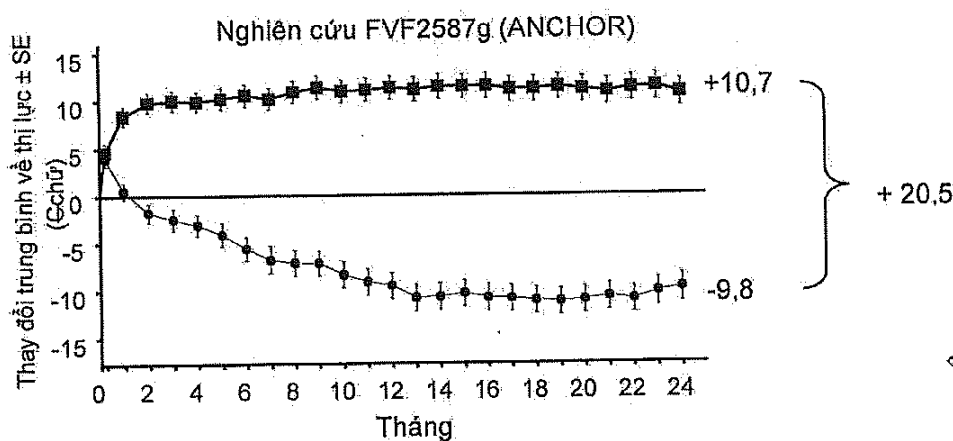
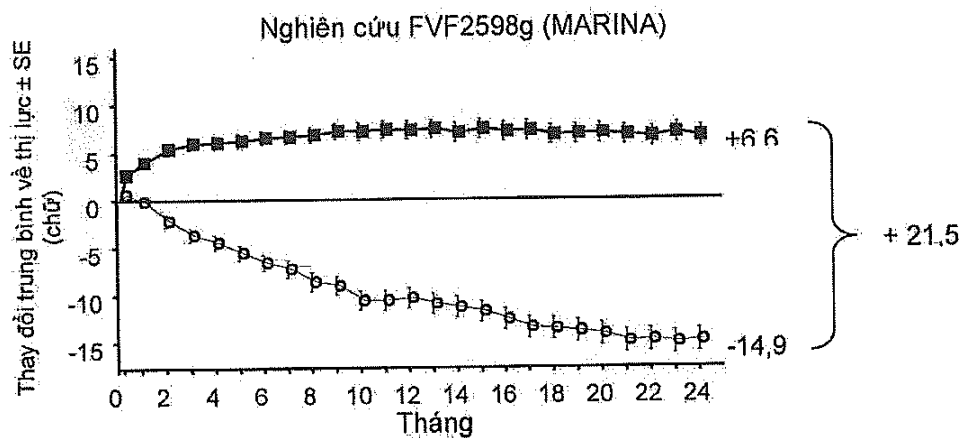
Bảng 3: Kết quả vào tháng thứ 12 và tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR)

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%
Tăng ≥15 chữ thị lực (%) ^a	Tháng thứ 12	6%	40%
	Tháng thứ 24	6%	41%
Thay đổi trung bình về thị lực	Tháng thứ 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)

lực (chữ thị lực) (độ lệch chuẩn, SD) ^a	Tháng thứ 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)
--	--------------	-------------	--------------

^a p<0,01

Hình 1 Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu cho đến tháng thứ 24 trong nghiên cứu FVF2598g (MARINA) và trong nghiên cứu FVF2587g (ANCHOR); nhóm bệnh nhân theo ý định điều trị (ITT)



MARINA
 ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=240)
 ○ Giả tiêm (n=238)

ANCHOR
 ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=140)
 ○ Verteporfin PDT (n=143)

Những bệnh nhân ở nhóm được điều trị bằng Lucentis có sự phát triển sang thương tân mạch hắc mạc (CNV) tối thiểu được quan sát ở mức độ trung bình. 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 (đĩa thị) đối với Lucentis so với 2,3 - 2,6 DA ở nhóm đối chứng.

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

Trong cả hai nghiên cứu MARINA và ANCHOR, sự cải thiện về thị lực quan sát thấy với Lucentis 0,5 mg lúc 12 tháng đi kèm với lợi ích do bệnh nhân báo cáo khi được đánh giá bằng thang điểm theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực của Viện Mắt Quốc Gia (VFQ-25). Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và 2 nhóm đối chứng được đánh giá bằng trị số p trong khoảng từ 0,009 đến $< 0,0001$.

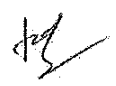
Nghiên cứu FVF3192g (PIER)

Nghiên cứu FVF3192g (PIER) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả tiêm trong 2 năm được tiến hành để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của Lucentis ở 184 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 kính điển). Bệnh nhân được tiêm trong dịch kính Lucentis 0,3 mg hoặc 0,5 mg hoặc giả tiêm 1 lần mỗi tháng trong 3 liều liên tiếp, sau đó là tiêm 1 liều mỗi 3 tháng. Từ tháng 14 của nghiên cứu, bệnh nhân được điều trị giả tiêm được phép chuyển qua để dùng ranibizumab và từ tháng 19, có thể có những lần điều trị thường xuyên hơn. Bệnh nhân được điều trị với Lucentis trong PIER nhận được trung bình 10 đợt điều trị. Tiêu chí đánh giá chính là thay đổi trung bình về thị lực lúc 12 tháng so với mức ban đầu.

Sau sự tăng thị lực khởi đầu (sau khi tiêm liều hàng tháng), nói chung, những bệnh nhân được tiêm Lucentis 1 lần mỗi 3 tháng bị mất thị lực trở về mức ban đầu vào tháng thứ 12 và hiệu quả này được duy trì với hầu hết các bệnh nhân đã được điều trị bằng Lucentis (82%) tại tháng thứ 24. Dữ liệu từ một số lượng giới hạn các đối tượng được bắt chéo để dùng ranibizumab sau hơn một năm điều trị giả tiêm cho thấy bắt đầu điều trị sớm có thể liên quan tới sự bảo vệ tốt hơn về thị lực.

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR)

Nghiên cứu FVF3689g (SAILOR) là một nghiên cứu pha IIIb, mù đơn, đa trung tâm trong một năm trên những đối tượng chưa hề được điều trị và bệnh nhân đã được điều trị CNV do AMD trước đó. Mục tiêu nghiên cứu chính là đánh giá tỉ lệ bị các biến cố bất lợi nghiêm trọng ở mắt và ngoài mắt ở những đối tượng được điều trị trong 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 mỗi tháng trong 3 tháng liên tiếp sau đó là điều trị lại khi 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 biến cố bất lợi tại mắt và ngoài mắt. Có xu hướng tăng cao không ý nghĩa thống kê về tỉ lệ đột quy ở nhóm dùng 0,5 mg so với nhóm dùng 0,3 mg. Khoảng tin cậy (CI) 95% đối với tỉ lệ đột quy 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 quy 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 quy giữa các nhóm điều trị. Sự khác nhau về tỉ lệ đột quy có thể lớn hơn ở những bệnh nhân được biết là có những yếu tố nguy cơ của đột quy, bao gồm tiền sử đã bị đột quy trước đó hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Điều trị suy giảm thị lực do DME

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của Lucentis đã được đánh giá ở hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với thuốc điều trị hoặc giả tiêm trong thời gian 12 tháng trên những bệnh nhân bị suy giảm thị lực do phù hoàng điểm do đái tháo đường. Trong tổng số 496 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (336 ở nhóm dùng thuốc và 160 ở nhóm đối chứng), đa số mắc bệnh đái tháo đường type II, 28 bệnh nhân bị đái tháo đường type I được điều trị bằng ranibizumab.

Nghiên cứu D2301 (RESTORE)

Trong nghiên cứu D2301 (RESTORE), tổng số 345 bệnh nhân bị suy giảm thị lực thứ phát do phù hoàng điểm được chọn ngẫu nhiên, để nhận hoặc đơn trị liệu bằng tiêm khởi đầu 0,5 mg ranibizumab vào dịch kính và giả trị liệu laser quang đông (n=116), trị liệu phối hợp 0,5 mg ranibizumab và laser quang đông (n=118), hoặc giả tiêm** kết hợp laser quang đông (n=111). Trị liệu ranibizumab được bắt đầu bằng các lần tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho tới khi thị lực ổn định trong ít nhất ba lần thăm khám hàng tháng liên tiếp. Điều trị được khởi đầu lại khi thị lực tối đa có chỉnh kính (BCVA) bị giảm do sự tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường. Phương pháp laser quang đông được dùng lúc ban đầu vào cùng ngày, ít nhất 30 phút trước khi tiêm ranibizumab và khi cần thiết sau đó dựa theo các chỉ tiêu ETDRS.

Những kết quả chính được tổng hợp trong Bảng 4 và Hình 2.

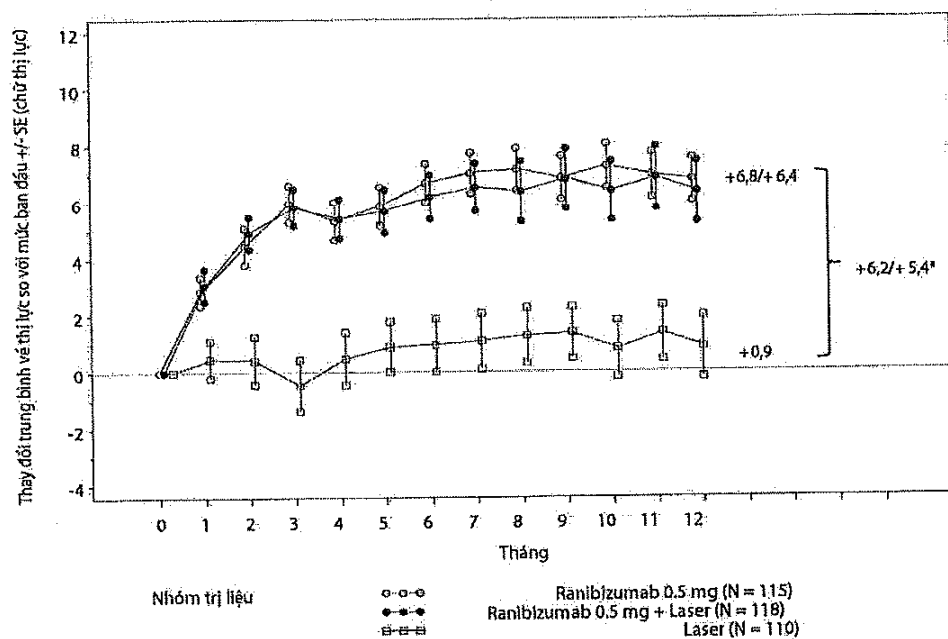
Bảng 4 Kết quả vào thời điểm Tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)

Đánh giá kết quả	Ranibizumab 0,5 mg (n=115)	Ranibizumab 0,5 mg + Laser (n=118)	Laser (n=110)
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	6,1 (6,43)	5,9 (7,92)	0,8 (8,56)
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính	6,8 (8,25) ^b	6,4 (11,77) ^c	0,9 (11,44)

(BCVA) tại tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD)			
Tăng ≥ 10 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12	37,4 ^d	43,2 ^b	15,5
Tăng ≥ 15 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12	22,6 ^e	22,9 ^f	8,2

^bp<0,0001, ^cp=0,0004, ^dp=0,0001, ^ep=0,0032, ^fp=0,0021

Hình 2 Thay đổi BCVA trung bình so với ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2301 (RESTORE)



SE= sai số chuẩn của trung bình

Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)

Nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng) là một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, mở rộng 24 tháng. 240 bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu chính 12 tháng được thu nhận vào nghiên cứu mở rộng và được điều trị bằng ranibizumab 0,5 mg khi cần thiết (*pro re nata* - PRN) ở cùng mắt đã được chọn là mắt nghiên cứu trong nghiên cứu chính. Việc điều trị được sử dụng hàng tháng khi có sự giảm thị lực tốt nhất có kính (BCVA) do phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) cho đến khi đạt được thị lực tốt nhất có kính ổn định. Ngoài ra, điều trị bằng laser được sử dụng nếu nhà nghiên cứu cho là cần thiết và dựa trên các hướng dẫn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS).

Trung bình, 6,4 mũi tiêm ranibizumab được sử dụng cho mỗi bệnh nhân trong giai đoạn mở rộng 24 tháng ở những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab ở nghiên cứu chính. Trong số 74 bệnh nhân từ nhóm điều trị bằng laser ở nghiên cứu chính, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab tại một thời điểm nào đó trong giai đoạn mở rộng. Trung bình, 59 bệnh nhân này nhận được 8,1 mũi tiêm ranibizumab cho mỗi bệnh nhân trong 24 tháng của nghiên cứu mở rộng. Tỷ lệ bệnh nhân không cần đến bất kỳ điều trị bằng ranibizumab trong giai đoạn mở rộng là 19% ở nhóm sử dụng ranibizumab trước, 25% ở nhóm sử dụng ranibizumab + laser trước và 20% ở nhóm sử dụng laser trước.

Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5 Kết quả vào tháng thứ 36 trong nghiên cứu D2301E1 (RESTORE mở rộng)

Đánh giá kết quả so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính	Ranibizumab 0,5 mg trước n=83	Ranibizumab 0,5 mg + Laser trước n=83	Laser trước n=74*
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính vào tháng thứ 36 (Độ lệch chuẩn, SD)	8,0 (10,09)	6,7 (9,59)	6,0 (9,35)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực tốt nhất có kính (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	39 (47,0)	37 (44,6)	31 (41,9)
Tăng ≥ 15 chữ thị lực so với mức ban đầu trong nghiên cứu chính hoặc thị lực tốt nhất có kính (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 36	23 (27,7)	25 (30,1)	16 (21,6)

n Số bệnh nhân có giá trị ở cả lúc ban đầu trong nghiên cứu chính (tháng 0) và vào lần thăm khám ở tháng thứ 36.

* Trong số 74 bệnh nhân được điều trị bằng laser trước, 59 bệnh nhân (79%) nhận được ranibizumab trong nghiên cứu mở rộng

Điểm số theo Bảng câu hỏi về chức năng thị lực (VFQ-25) ở những bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong nghiên cứu chính được làm ổn định trong giai đoạn mở rộng. Những người được điều trị bằng laser trong nhóm đối chứng của nghiên cứu chính và sau đó chuyển sang điều trị bằng ranibizumab khi cần thiết (PRN) trong giai đoạn mở rộng cho thấy sự cải thiện về điểm số theo VFQ-25.

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

Nghiên cứu D2201 (RESOLVE)

Trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE), tổng số 151 bệnh nhân giảm thị lực do tổn thương trung tâm hoàng điểm được điều trị với ranibizumab (6mg/ml, n=51, 10mg/ml, n=51) hay với giả tiêm (n=49) tiêm vào dịch kính hàng tháng cho tới khi đáp ứng được những tiêu chuẩn dừng điều trị đã được xác định từ trước. Liều ranibizumab khởi đầu (0,3 mg hay 0,5 mg) có thể tăng gấp đôi tại bất kỳ thời điểm nào trong nghiên cứu sau mỗi tiêm đầu tiên nếu điều tra viên đánh giá rằng không đạt được đủ đáp ứng điều trị. Điều trị giải cứu bằng quang đồng laser được phép từ tháng thứ 3 ở cả hai nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm 2 phần: phần thăm dò (42 bệnh nhân đầu tiên được phân tích tại thời điểm tháng thứ 6), và phần chứng thực (gồm 109 bệnh nhân còn lại đã phân tích tại thời điểm tháng thứ 12).

Kết quả chính từ phần chứng thực của nghiên cứu (2/3 số bệnh nhân) được thể hiện trong Bảng 6 và Hình 3.

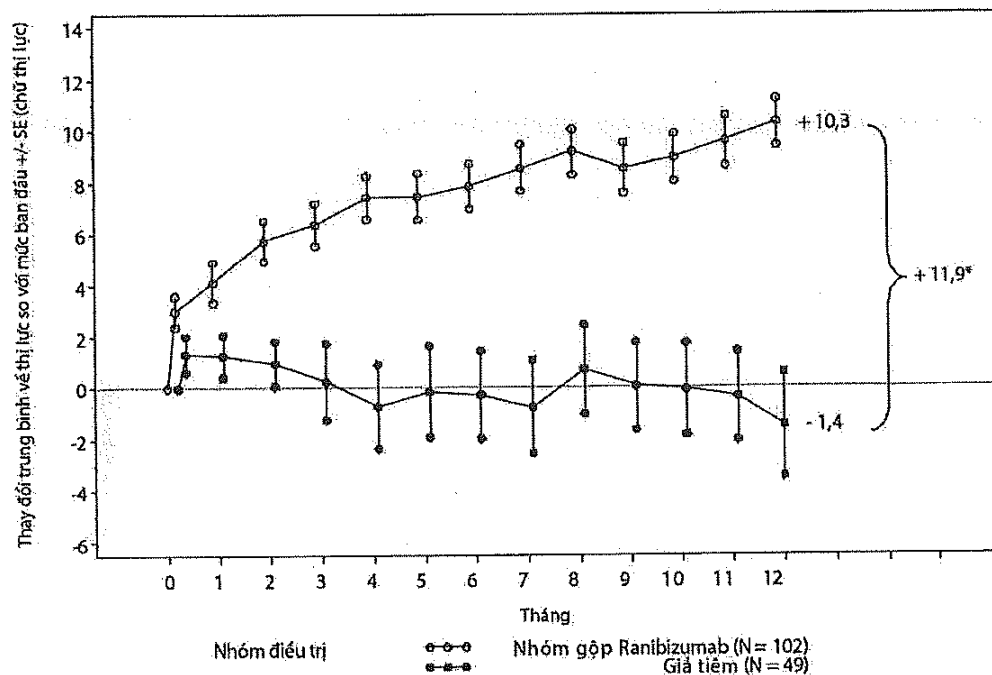
Bảng 6 Kết quả tháng thứ 12 trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)

Đánh giá kết quả	Nhóm gộp Ranibizumab (n=102)	Giả tiêm (n=49)
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) vào tháng thứ 12 so với mức ban đầu (chữ) (độ lệch chuẩn, SD) ^b	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^b	60,8	18,4
Tăng ≥ 15 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) (% bệnh nhân) vào tháng thứ 12 ^g	32,4	10,2

^b $p < 0,0001$, ^g $p = 0,0043$

Hình 3 Thay đổi trung bình thị lực so với mức ban đầu theo thời gian trong nghiên cứu D2201 (RESOLVE) (trên toàn bộ người tham gia nghiên cứu)

HS



SE= Sai số chuẩn của trung bình

Những bệnh nhân được điều trị bằng ranibizumab đã có sự giảm liên tục độ dày võng mạc trung tâm (CRT). Vào tháng thứ 12, sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm (CRT) trung bình so với mức ban đầu là -194 micromet đối với ranibizumab so với -48 micromet của nhóm giả tiêm đối chứng.

Nhìn chung, kết quả về độ an toàn ở mắt và ngoài mắt trên bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) của cả hai nghiên cứu D2201 và D2301 tương đương với dữ liệu an toàn đã biết trước đây được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm liên quan đến tuổi già (AMD) thể ướt.

Nghiên cứu D2304 (RETAIN)

Trong nghiên cứu pha IIb D2304 (RETAIN), 372 bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) được chọn ngẫu nhiên để nhận mũi tiêm trong dịch kính của

- ranibizumab 0,5 mg với quang đông laser đồng thời trong chế độ điều trị và mở rộng (treat-and-extend, TE) (n = 121),
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị và mở rộng (n = 128), hoặc
- ranibizumab 0,5 mg đơn trị liệu trong chế độ điều trị khi cần thiết (*pro re nata*, PRN) (n = 123).

Trong tất cả các nhóm, điều trị bằng ranibizumab được bắt đầu với mũi tiêm trong dịch kính hàng tháng và tiếp tục cho đến khi thị lực tốt nhất có kính (BCVA) ổn định ít nhất là 3 lần đánh giá liên tiếp hàng tháng. Quang đông laser được sử dụng lúc ban đầu vào cùng ngày với mũi tiêm ranibizumab đầu tiên và sau đó khi cần dựa trên các tiêu chuẩn của nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc do đái tháo đường (ETDRS). Trong chế độ điều trị và mở rộng (TE), ranibizumab được dùng sau đó tại thời điểm điều trị dự kiến ở các khoảng cách 2-3 tháng. Trong chế độ điều trị khi cần thiết (PRN), thị lực tốt nhất có kính (BCVA) được đánh giá hàng tháng và sau đó ranibizumab được dùng trong cùng một lần thăm khám, nếu cần thiết. Ở tất cả các nhóm, việc điều trị hàng tháng được bắt đầu lại khi có sự giảm thị lực tốt nhất có kính (BCVA) do tiến triển của phù hoàng điểm do đái tháo đường (DME) và tiếp tục cho đến khi thị lực tốt nhất có kính ổn định đã đạt được trở lại. Thời gian nghiên cứu là 24 tháng.

Trong nghiên cứu RETAIN, số lần thăm khám và điều trị của chế độ điều trị và mở rộng (TE) thấp hơn 40% so với số lần thăm khám hàng tháng theo yêu cầu của chế độ khi cần thiết (PRN). Với việc dùng cả hai chế độ điều trị, hơn 70% bệnh nhân đã có thể duy trì thị lực tốt nhất có kính (BCVA) của họ với tần suất thăm khám ≥ 2 tháng.

Đánh giá kết quả chính được tóm tắt trong Bảng 7.

Bảng 7 Kết quả trong nghiên cứu D2304 (RETAIN)

Đánh giá kết quả so với ban đầu	Chế độ điều trị và mở rộng (TE) Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=117	Chế độ điều trị và mở rộng (TE) Ranibizumab 0,5 mg đơn độc n=125	Chế độ điều trị khi cần thiết (PRN) Ranibizumab 0,5 mg n=117
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 12 (độ lệch chuẩn, SD)	5,9 (5,5) ^b	6,1 (5,7) ^b	6,2 (6,0)
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4) 
Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) vào tháng thứ 24 (độ lệch chuẩn, SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Tăng ≥ 10 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA) ≥ 84 (%) vào tháng thứ 24	43,6	40,8	45,3
Tăng ≥ 15 chữ thị lực tốt nhất có kính (BCVA)	25,6	28,0	30,8

≥ 84 (%) vào tháng thứ 24			
--------------------------------	--	--	--

^b $p < 0,0001$

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

Không có sự khác biệt về kết quả thị lực tốt nhất có kính (BCVA) hoặc độ dày võng mạc trung tâm (CRT) của các bệnh nhân trong nghiên cứu RETAIN đã nhận được hoặc không nhận được thiazolidinedione đồng thời.

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

Nghiên cứu FVF4165g (BRAVO) và nghiên cứu FVF4166g (CRUISE)

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

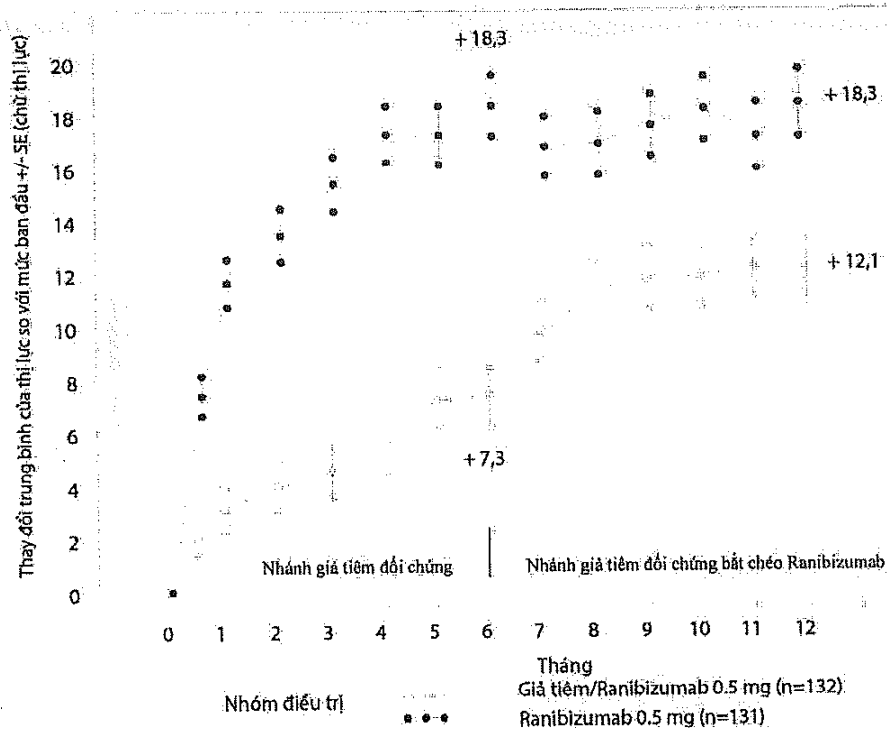
Kết quả chính từ BRAVO và CRUISE được tóm tắt trong Bảng 8,9, Hình 4 và 5.

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

	Giả tiêm/Lucentis 0.5 mg (n=132)	Lucentis 0.5 mg (n=131)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b (chữ) (tiêu chí đánh giá chính)	+7,3	+18,3
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ)	+12,1	+18,3
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b	28,8 %	61,1 %
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12	43,9 %	60,3 %
Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị laser giải cứu trong 12 tháng	61,4 %	34,4 %

^b: $p < 0,0001$

Hình 4 Thay đổi trung bình về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) từ mức ban đầu theo thời gian đến tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (BRAVO)



SE= Sai số chuẩn của trung bình

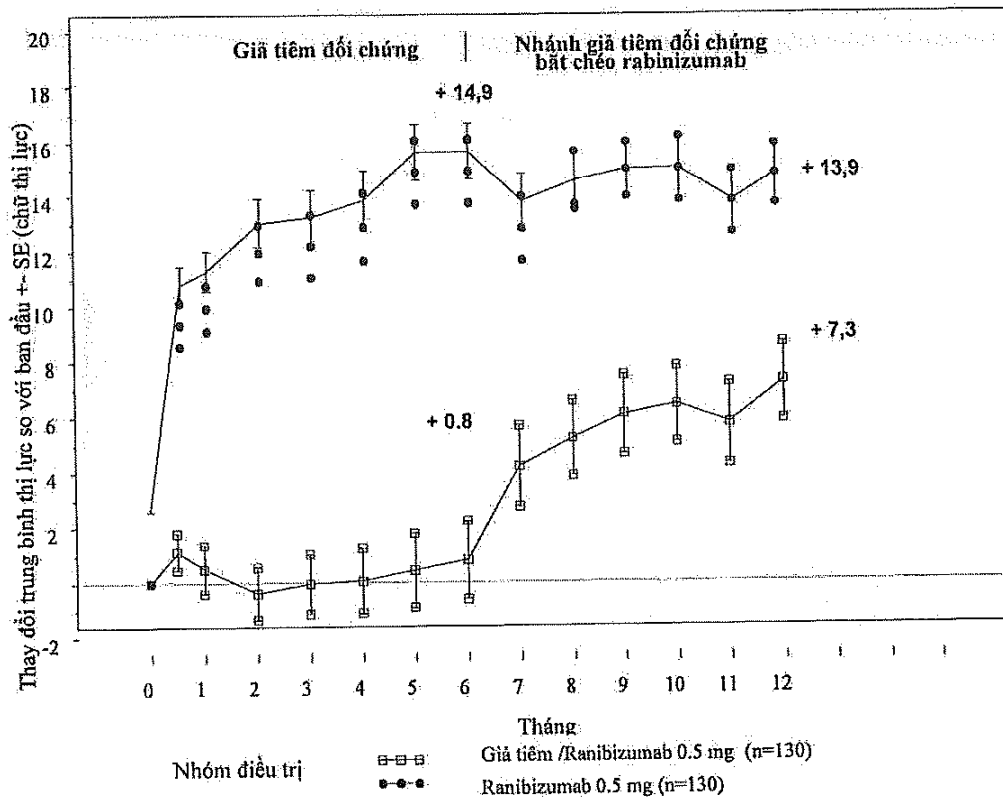
Bảng 9 **Kết quả đạt được vào tháng thứ 6 và tháng thứ 12 (CRUISE)**

	Giả tiêm/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b (chữ)	+0,8	+14,9
Thay đổi trung bình về thị lực so với mức ban đầu vào tháng thứ 12 (chữ)	+7,3	+13,9
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 6 ^b	16,9 %	47,7 %
Tỷ lệ bệnh nhân tăng ≥ 15 chữ về thị lực tốt nhất có kính (BCVA) so với mức ban đầu vào tháng thứ 12	33,1 %	50,8 %

^b: $p < 0,0001$

Handwritten signature

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



SE = sai số chuẩn của trung bình

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

Đã nhận thấy sự cải thiện thị lực với trị liệu ranibizumab tại thời điểm 6 và 12 tháng cùng với báo cáo lợi ích ghi nhận bởi bệnh nhân được đánh giá bằng Bộ câu hỏi Chức năng Thị giác của Viện Mắt Quốc gia (VFQ-25), liên quan đến hoạt động xa và gần, một tiêu chí phụ về hiệu quả được xác định từ trước. Sự khác biệt giữa Lucentis 0,5 mg và nhóm chứng được đánh giá ở tháng thứ 6 với giá trị p từ 0,02 đến 0,0002.

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

Nghiên cứu F2301 (RADIANCE)

Tính an toàn và hiệu quả của Lucentis trên các bệnh nhân suy giảm thị lực do tân mạch hắc mạc trong cận thị bệnh lý đã được đánh giá dựa trên số liệu 12 tháng của nghiên cứu chủ chốt có đối chứng, mù đôi, ngẫu nhiên F2301 (RADIANCE). Nghiên cứu được thiết kế để đánh

giá hai chế độ liều của ranibizumab 0,5 mg tiêm trong dịch kính so với trị liệu quang động học bằng verteporfin (vPDT).

277 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào các nhánh trị liệu sau:

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

Sau 12 tháng nghiên cứu, các bệnh nhân ở nhóm I được tiêm trung bình 4,6 lần (từ 1 đến 11 lần), các bệnh nhân nhóm II tiêm 3,5 lần (từ 1 đến 12 lần). Trong nhóm II (nhóm bệnh nhân nhận chế độ điều trị dựa trên hoạt động bệnh lý, xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**), 50,9% bệnh nhân cần phải tiêm 1 hoặc 2 lần, 34,5% cần phải tiêm 3 đến 5 lần và 14,7% cần phải tiêm 6 đến 12 lần trong 12 tháng nghiên cứu. Ở nhóm II, 62,9% bệnh nhân không cần phải tiêm trong 6 tháng cuối của nghiên cứu.

Kết quả quan trọng thu được từ thử nghiệm RADIANCE được tổng hợp ở bảng 10 và hình 6

Bảng 10 Kết quả ở tháng thứ 3 và tháng thứ 12 (nghiên cứu RADIANCE)

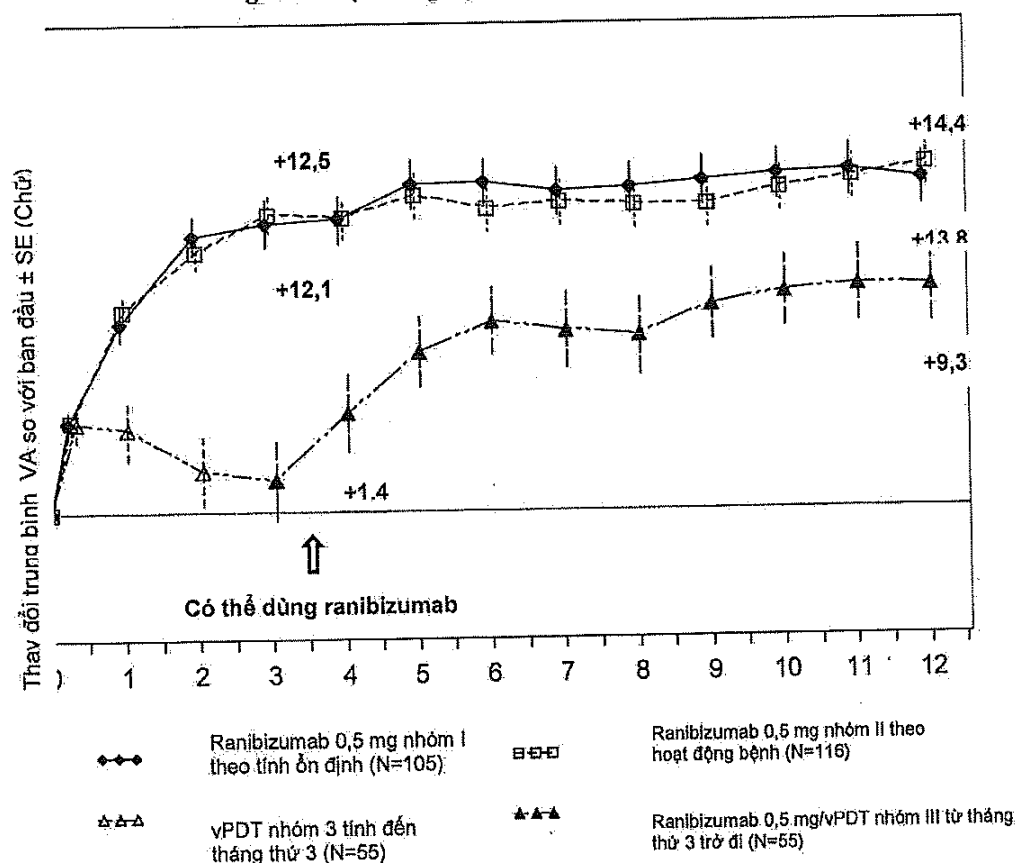
	Nhóm I Ranibizumab 0,5mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizumab 0.5mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT* (n=55)
Tháng 3			
Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 3 so với thời điểm ban đầu ^h (chữ)	+10,5	+10,6	+2,2
Tỉ lệ bệnh nhân tăng ≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	61,9 %	65,5 %	27,3 %
≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Tháng 12			
Số lần tiêm tính đến tháng thứ 12:			
Trung bình	4,6	3,5	không áp dụng
Trung vị	4,0	2,0	không áp dụng

	Nhóm I Ranibizumab 0,5mg “ổn định thị lực” (n=105)	Nhóm II Ranibizumab 0.5mg “Hoạt động bệnh lý” (n=116)	Nhóm III vPDT* (n=55)
Trung bình thay đổi BCVA từ tháng 1 đến tháng 12 so với thời điểm ban đầu ^a (chữ)	+12,8	+12,5	không áp dụng
Tỉ lệ bệnh nhân tăng ≥ 10 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	69,5 %	69,0 %	không áp dụng
≥ 15 chữ, hoặc đạt ≥ 84 chữ trong BCVA	53,3 %	51,7 %	không áp dụng

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

^a $p < 0,00001$ so với đối chứng vPDT

Hình 6 Thay đổi trung bình so với giá trị BCVA ban đầu theo thời gian cho tới tháng thứ 12 (thử nghiệm RADIANCE)



SE = sai số chuẩn của giá trị trung bình

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm vPDT có thể được dùng ranibizumab từ tháng thứ 3 trở đi

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

Các lợi ích điều trị của nhóm dùng ranibizumab so với nhóm trị liệu vPDT theo báo cáo của bệnh nhân ($p < 0,05$) được ghi nhận dựa trên cải thiện chỉ số hỗn hợp và một số thang phụ (thị trường, các hoạt động gần, sức khỏe tâm thần và mức độ phụ thuộc) của bộ câu hỏi VFQ-25.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

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

Trong mắt, có sự tăng phụ thuộc liều về độ tiền phòng và các tế bào của tiền phòng ở mức cao nhất 2 ngày sau khi tiêm. Độ nặng của đáp ứng viêm thường giảm ở các lần tiêm sau hoặc trong thời gian hồi phục. Ở phần sau của mắt có sự thâm nhiễm tế bào dịch kính và hiện tượng ruồi bay, có khuynh hướng phụ thuộc liều và kéo dài đến cuối thời gian điều trị. Trong nghiên cứu 26 tuần, độ nặng của viêm dịch kính tăng lên theo số lần tiêm. Tuy nhiên đã quan sát thấy dấu hiệu đảo ngược trong thời gian hồi phục. Bản chất và thời gian viêm phần sau mắt gợi ý một đáp ứng kháng thể qua trung gian miễn dịch, mà đáp ứng này có thể không biểu lộ trên lâm sàng. Sự hình thành đục thủy tinh thể được quan sát ở một số động vật sau một thời gian viêm nặng tương đối dài, gợi ý những thay đổi ở thủy tinh thể là thứ phát sau quá trình viêm trầm trọng. Tăng tạm thời áp lực 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 cho thấy quá trình thoái hóa. Những thay đổi viêm dạng u hạt đã được ghi nhận ở đĩa thị giác trong một số trường hợp. Những thay đổi này ở phần sau của mắt giảm, và trong một số trường hợp mất đi, trong thời gian hồi phục. Sau khi tiêm trong dịch kính, không phát hiện dấu hiệu nào về nhiễm độc toàn thân. Các kháng thể đối với ranibizumab trong huyết thanh và dịch kính được tìm thấy ở một số trong nhóm phụ động vật được điều trị.

Chưa có dữ liệu về tính gây ung thư và 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 khối lượng hoặc cấu trúc của nhau thai, mặc dù, dựa trên tác dụng dược lý của thuốc, ranibizumab được xem là có khả năng gây quái thai và gây độc đối với phôi-thai.

Tuy nhiên do hạn chế của liệu sử dụng dùng tiêm trong dịch kính, các liều 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 tương ứng 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 nhiên, một trường hợp đã được mô tả là có nồng độ ranibizumab trong huyết thanh cao ở động vật mẹ và có ranibizumab trong huyết thanh của thai, cho thấy là kháng thể kháng ranibizumab hoạt động như một protein tải (chứa vùng Fc) đối với ranibizumab, do đó làm giảm độ thanh thải của chất này trong huyết thanh của vật mẹ và làm cho nó có khả năng truyền qua nhau thai. 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, (xem khuyến cáo trong phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

TƯƠNG KỲ

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.

BẢO QUẢN

Xem trên vỏ hộp.

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C).

Không làm đông lạnh.

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

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

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

Phải để Lucentis xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

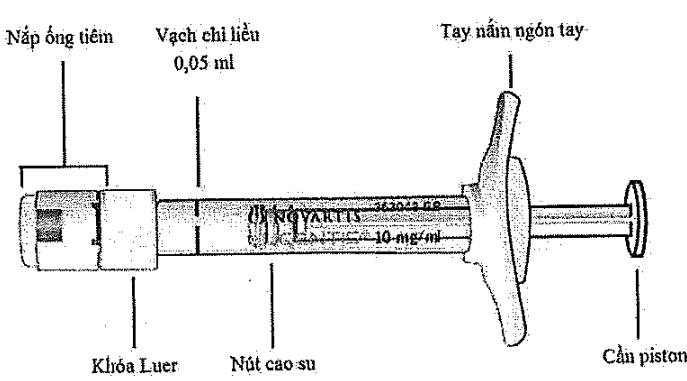
Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

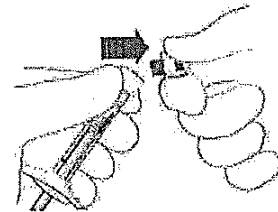
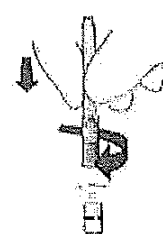
Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô trùng. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu bao bì bị hư hỏng. Sự vô trùng của bơm tiêm đóng sẵn thuốc không được đảm bảo trừ khi khay vẫn còn được niêm kín. Không sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc nếu dung dịch bị đổi màu, vẩn đục hoặc có chứa các hạt nhỏ.

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

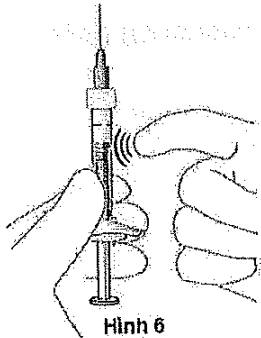
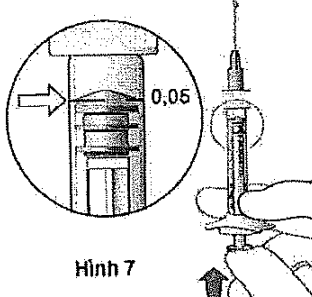
Để chuẩn bị thuốc Lucentis cho tiêm trong dịch kính, xin tuân thủ các hướng dẫn sử dụng sau đây:

Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
--------	-----------	----------------

Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
	Đọc kỹ tất cả các hướng dẫn trước khi sử dụng bơm tiêm đóng sẵn thuốc. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc chỉ sử dụng một lần. Bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn. Không sử dụng sản phẩm nếu bao bì bị hư hỏng. Việc mở khay được niêm kín và tất cả các bước tiếp theo phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. Lưu ý: Phải định liều đến 0,05 ml	
Mô tả bơm tiêm đóng sẵn thuốc	 Hình 1	
Chuẩn bị	1. Phải chắc chắn là hộp thuốc của bạn có chứa: • 1 bơm tiêm đóng sẵn thuốc vô khuẩn trong một khay được niêm kín. 2. Gỡ nắp khỏi khay chứa bơm tiêm và sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, lấy bơm tiêm ra một cách cẩn thận.	
Kiểm tra bơm tiêm	3. Kiểm tra để chắc chắn: • nắp bơm tiêm không bị tách ra khỏi khóa Luer. • bơm tiêm không bị hư hỏng. • dung dịch thuốc trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt và không chứa bất kỳ tiểu phần nào.	

Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
	4. Nếu bất kỳ điều nào nói trên không đúng thì loại bỏ bơm tiêm đóng sẵn thuốc và sử dụng một cái mới.	
Tháo nắp bơm tiêm	5. Bật nắp bơm tiêm đánh tách (không xoay hoặc vặn) (xem Hình 2). 6. Loại bỏ nắp bơm tiêm (xem Hình 3).	 Hình 2  Hình 3
Gắn kim	7. Gắn chặt một kim tiêm vô khuẩn 30G x ½ inch vào bơm tiêm bằng cách vặn chặt vào khóa Luer (xem Hình 4). 8. Cần thận tháo nắp kim bằng cách kéo nó thẳng ra (xem Hình 5). Lưu ý: Không lau kim bất cứ lúc nào.	 Hình 4  Hình 5

45

Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
Đẩy bọt khí ra	9. Cầm bơm tiêm thẳng đứng. 10. Nếu có bất kỳ bọt khí nào, dùng ngón tay gõ nhẹ vào bơm tiêm cho đến khi các bọt khí di chuyển lên trên đỉnh (xem Hình 6).	 Hình 6
Định liều	11. Cầm bơm tiêm ngang tầm mắt và cẩn thận đẩy piston cho đến khi cạnh bên dưới vòm của nút cao su nằm thẳng hàng với vạch chỉ liều (xem Hình 7). Điều này sẽ đẩy không khí và dung dịch thừa ra và định liều đến 0,05 ml. Lưu ý: cần piston không gần với nút cao su – điều này là để ngăn chặn không khí bị hút vào bơm tiêm.	 Hình 7
Tiêm	Thủ thuật tiêm phải được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn. 12. Kim tiêm nên được đưa 3,5 - 4 mm phía sau rìa vào trong khoang dịch kính, tránh kính tuyến ngang và hướng về trung tâm nhãn cầu. 13. Bơm từ từ cho đến khi nút cao su đến được đáy của bơm tiêm để phân phối một thể tích 0,05 ml. 14. Nên sử dụng các vị trí cùng mạc	

Đề mục	Hướng dẫn	Sơ đồ/Hình ảnh
	khác đối với các mũi tiêm tiếp theo. 15. Sau khi tiêm, không đậy nắp kim lại hoặc tách kim ra khỏi bơm tiêm. Loại bỏ bơm tiêm đã sử dụng cùng với kim trong thùng chứa chất thải sắc nhọn hoặc theo quy định của địa phương.	

Nhà sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Địa chỉ: Eisenbahnstraße 2-4, 88085 Langenargen, Đức.

Điện thoại: +49-(0)751-3700-0

Fax: +49-(0)751-3700-4000

Tên cơ sở đóng gói thứ cấp và xuất xưởng lô:

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ

Điện thoại: +41 (0)62 868 61 11

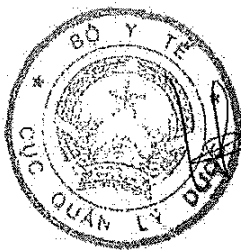
Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

Phiên bản: IPL Mar2014/VN Jan2017

Ngày phê duyệt bởi Bộ Y tế:

® = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ



TUQ CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Thị Thu Thủy