

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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

GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Đã tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc **PHARM OPT 004-01-23/17**

Của: **VPĐD Novartis Pharma Services AG tại TP. Hồ Chí Minh**

Địa chỉ: **Tầng 10, toà nhà Centec, số 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Quận 3,
Tp. Hồ Chí Minh**

Điện thoại: **08 3832 9090**

Đăng ký thông tin thuốc: **Azagar**

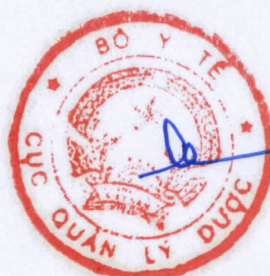
Hình thức thông tin thuốc: **Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế**

Số giấy tiếp nhận: **0060/17/QLD-TT**

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: **22/3/2017**

Hà Nội, ngày 27...tháng...3...năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BỘ Y TẾ

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

GIẤY TIẾP NHẬN HỒ SƠ THÔNG TIN THUỐC

Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Ida tiếp nhận hồ sơ đăng ký thông tin thuốc PHARM GPT 004-01-23/17

Chức VPBD Novartis Pharma Services AG tại TP. Hồ Chí Minh

Địa chỉ: Tầng 10, toà nhà Centec, số 73-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Quận 3,

TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: 08 3832 9090

Đăng ký thông tin thuốc: Azagat

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

Số giấy tiếp nhận: 006017AGLD-TT

Ngày nhận đủ hồ sơ hợp lệ: 23/3/2017

Hà Nội, ngày 2 tháng 3 năm 2017

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tài Đạt



AZARGA®

Hỗn dịch nhỏ mắt Brinzolamide 10mg/ml + Timolol 5mg/ml



Số giấy phép tiếp nhận của QLD-BYT:..... ngày cấp:././..... Ngày in tài liệu: ././.....
Tài liệu gồm có 4 trang, chi tiết xin xem trang 2, 3, 4



Hỗn dịch nhỏ mắt: Brinzolamide 10mg/ml + Timolol 5mg/ml

THUỐC BÁN THEO ĐƠN THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi 1 ml hỗn dịch chứa: brinzolamid 10 mg và timolol maleat 6,8 mg tương đương timolol 5 mg.

Tá dược:

Chất bảo quản: benzalkonium clorid 0,1 mg/ml.

Tá dược khác: Dinatri edetat, natri clorid, tyloxapol, mannitol, carbomer 974P, natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), và nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ:

Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng.

Hỗn dịch đóng nắp màu trắng đến trắng ngà.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ:

Được lực học:

Nhóm được lực điều trị: Thuốc điều trị glôcôm và cơ đồng tử. Mã ATC: S01ED51

Cơ chế tác dụng:

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa 2 hoạt chất: brinzolamid và timolol maleat. Hai hoạt chất này làm giảm tình trạng cao nhãn áp chủ yếu bằng cách giảm sự tiết thủy dịch, tuy nhiên theo các cơ chế khác nhau. Tác dụng kết hợp của hai thành phần hoạt chất này sẽ làm hạ nhãn áp tốt hơn so với khi dùng từng thành phần đơn độc. Brinzolamid là một chất ức chế mạnh carbonic anhydrase (CA-II) ở người, iso-enzyme này có chủ yếu ở mắt.

Sự ức chế carbonic anhydrase ở tua mi của mắt làm giảm sự tiết thủy dịch, có lẽ bằng cách làm chậm sự tạo thành ion bicarbonat nhờ đó làm giảm vận chuyển natri và thủy dịch. Timolol là một chất chặn adrenergic không chọn lọc, không có hoạt tính cường giao cảm nội tại, ức chế trực tiếp cơ tim hoặc hoạt tính ổn định màng. Các nghiên cứu bằng nhãn áp ký và đo thủy dịch bằng phương pháp đo quang fluorophotometry ở người chỉ ra rằng cơ chế tác dụng chính của thuốc có liên quan tới giảm sự hình thành thủy dịch và tăng nhẹ sự thoát lưu thủy dịch.

Tác dụng dược lực:

Các tác dụng lâm sàng:

Trong một nghiên cứu lâm sàng 12 tháng có đối chứng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp, mà theo ý kiến các nhà nghiên cứu là cần liệu pháp điều trị kết hợp, và có áp lực nội nhãn ban đầu từ 25 đến 27 mmHg, tác dụng hạ nhãn áp trung bình của hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA khi dùng 2 lần/ngày là từ 7 đến 9 mmHg. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn trung bình của hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA không thua kém gì so với dorzolamid 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL, đã được chứng minh qua tất cả các thời điểm tại tất cả các lần thăm khám.

Trong một nghiên cứu lâm sàng 6 tháng có đối chứng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp có áp lực nội nhãn ban đầu trong khoảng 25 đến 27 mmHg, tác dụng hạ áp lực nội nhãn trung bình của hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA khi dùng 2 lần/ngày là từ 7 đến 9 mmHg, và nhiều hơn tới 3 mmHg so với brinzolamid 10 mg/mL khi dùng 2 lần/ngày và nhiều hơn tới 2 mmHg so với timolol 5 mg/mL khi dùng 2 lần/ngày. Sự giảm áp lực nội nhãn trung bình có ý nghĩa thống kê so với dùng brinzolamid hoặc timolol đơn độc đã quan sát thấy ở tất cả các thời điểm tại tất cả các lần thăm khám.

Trong 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, cảm giác khó chịu ở mắt xuất hiện sau khi nhỏ hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA thấp hơn đáng kể so với khi dùng dorzolamid 20 mg/mL + timolol 5 mg/mL.

Dược động học

Hấp thu: Sau khi nhỏ mắt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA, brinzolamid và timolol được hấp thu qua giác mạc và vào vòng tuần hoàn chung. Trong một nghiên cứu được động học, người khỏe mạnh dùng brinzolamid đường uống (1mg) hai lần một ngày trong 2 tuần để rút ngắn thời gian đạt tới trạng thái ổn định trước khi bắt đầu dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA. Sau 13 tuần nhỏ hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA hai lần một ngày vào hai bên mắt, nồng độ brinzolamid trong tế bào hồng cầu trung bình đo được là $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ và $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ tại thời điểm tương ứng là 4, 10 và 15 tuần, cho thấy nồng độ brinzolamid trong hồng cầu ở trạng thái ổn định đã được duy trì (CA-II đạt trạng thái bão hòa trung hồng cầu tại khoảng 20 μM). Sau khi dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA, C_{max} trung bình của timolol trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 0.824 ng/mL và T_{max} là 0.79 giờ.

Phân bố: Tỷ lệ liên kết protein huyết tương của brinzolamid ở mức trung bình (khoảng 60%). Brinzolamid tập trung chủ yếu trong tế bào hồng cầu do thuốc có ái lực cao, liên kết với CA-II và ở mức độ ít hơn là với CA-I. Chất chuyển hoá có hoạt tính N-desethyl cũng tích lũy trong tế bào hồng cầu, gần chủ yếu với CA-I. Ái lực của brinzolamid và chất chuyển hoá với tế bào hồng cầu và các mô CA dẫn tới thuốc có nồng độ thấp trong huyết tương. Timolol có thể đo được trong thủy dịch người sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt timolol và trong huyết tương cho tới 12 giờ sau khi dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA.

Chuyển hóa: Con đường chuyển hoá của brinzolamid liên quan đến N-dealkylation, O-dealkylation và oxy hoá chuỗi N-propyl của nó. Chất chuyển hoá chính của brinzolamid ở người là N-desethyl brinzolamid, chất này cũng liên kết với CA-I khi có mặt brinzolamid và tích lũy trong tế bào hồng cầu. Các nghiên cứu *in vitro* cytochrome P450 isozyme cho thấy chuyển hoá của brinzolamid liên quan chủ yếu đến CYP3A4 cũng như ít nhất là 4 isozyme nữa bao gồm CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Timolol được chuyển hoá theo 2 đường. Một đường tạo ra chuỗi ethanamine trên vòng thiadiazol và đường còn lại tạo ra chuỗi ethanolic trên morpholin nitrogen và một chuỗi thứ hai tương tự với nhóm carbonyl gắn vào nitrogen. Timolol chuyển hoá chủ yếu nhờ CYP2D6.

Sự bài tiết/thải trừ: ¹⁴C brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân với số lượng tương đương, 32% và 29% tương ứng. Khoảng 20% liều thải trừ qua nước tiểu là chất chuyển hoá. Brinzolamid và N-desethyl brinzolamid là thành phần chủ yếu tìm thấy trong nước tiểu cùng với dấu vết (<1%) của chất chuyển hoá N-desmethoxypropyl và O-desmethyl. Timolol và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu qua thận. Khoảng 20% liều timolol được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi, phần còn lại dưới dạng chất chuyển hoá. Thời gian bán thải huyết tương của timolol sau khi dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA là 4,8 giờ.

Nhóm đối tượng và tình trạng sức khỏe đặc biệt

Trẻ em: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được đánh giá ở bệnh nhi.

Người cao tuổi: Nhìn chung không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả điều trị được quan sát thấy giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và các bệnh nhân người lớn khác.

Giới tính: Sau khi nhỏ mắt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA, không có sự khác biệt liên quan tới lâm sàng trong sự phơi nhiễm toàn thân đối với brinzolamid, N-desethyl brinzolamid hoặc timolol, khi phân tích giới tính.

Chứng tắc: Không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả điều trị do yếu tố chứng tắc với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA.

Bệnh nhân suy gan: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân mắc bệnh gan.

Bệnh nhân suy thận: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng: Dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện nguy hiểm đặc biệt nào đối với người dùng trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính của liều lặp lại, độc tính di truyền và khả năng gây ung thư. Độc tính sinh sản tiền lâm sàng chỉ quan sát được tại mức độ phơi nhiễm đủ để xem xét vượt quá sự phơi nhiễm tối đa ở người, cho thấy có liên quan đến sử dụng lâm sàng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ kem giọt DROPTAINER chứa 5 ml hỗn dịch.

Chỉ định: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA được chỉ định làm giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở người trưởng thành bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp, mà đơn trị liệu không hạ nhãn áp có hiệu quả.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: Nhỏ 1 giọt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA vào túi kết mạc của mắt bị bệnh hai lần mỗi ngày. Sau khi nhỏ mắt bệnh nhân nên ăn vào ống dẫn lệ hoặc nhắm mắt trong 2 phút, sự hấp thu toàn thân của thuốc sẽ giảm. Điều này sẽ giúp giảm các tác dụng không mong muốn toàn thân và tăng tác dụng tại chỗ của thuốc. Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc nên được dùng cách nhau ít nhất 5 phút.

Nếu quên nhỏ một lần, bệnh nhân nên tiếp tục dùng liều tiếp theo đúng chỉ dẫn về liều dùng. Không được nhỏ quá một giọt một lần, 2 lần mỗi ngày vào mắt cần điều trị.

Khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA để thay thế cho một thuốc điều trị glôcôm khác, cần ngưng sử dụng thuốc thay thế và bắt đầu dùng AZARGA vào ngày tiếp theo.

Bệnh nhân nhi:

Không khuyến cáo sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA cho trẻ em dưới 18 tuổi do dữ liệu về an toàn và hiệu quả điều trị còn hạn chế.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận

Chưa có nghiên cứu nào của hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA hoặc của dung dịch thuốc nhỏ mắt timolol 5 mg/mL được thực hiện trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30ml/phút) hoặc bệnh nhân nhiễm toan tăng clorid máu. Vì brinzolamid và các chất chuyển hoá chính của nó thải trừ chủ yếu qua thận, chống chỉ định dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA cho bệnh nhân suy thận nặng (xem phần "Chống chỉ định").

Bệnh nhân cao tuổi:

Nhìn chung không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả điều trị được quan sát thấy giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và các bệnh nhân người lớn khác.

Cách dùng:

Chỉ dùng để nhỏ mắt.

Hướng dẫn bệnh nhân lắc kỹ lọ thuốc trước khi sử dụng.

Để tránh nhiễm khuẩn đầu ống nhỏ thuốc và hỗn dịch thuốc, cần thận trọng không để đầu nhỏ của lọ thuốc chạm vào mí mắt và các vùng xung quanh mắt, hoặc bất cứ bề mặt nào. Hướng dẫn bệnh nhân đóng chặt nắp lọ thuốc khi không sử dụng.

Sau khi mở nắp, nếu vòng gập đảm bảo bị rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với các thành phần hoạt chất, với bất cứ tá dược nào của thuốc hoặc với các sulphonamid.
- Bệnh đường hô hấp phản ứng kể cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, hoặc bệnh tắc nghẽn đường thở mãn tính nặng.
- Nhiếp چشم xoang, hội chứng nút xoang, block xoang nhĩ, block nhĩ thất thất độ hai hoặc ba, suy tim rõ rệt hoặc sốc tim.
- Viêm mi ở một hoặc cả hai mắt.
- Suy thận nặng.
- Nhiễm toan tăng clorid máu.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Thận trọng chung

- Giống như các thuốc khác, timolol và timolol được hấp thu toàn thân. Do thành phần timolol có tác dụng chặn beta-adrenergic, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn trên tim mạch, phổi và các tác dụng không mong muốn khác giống như quan sát thấy với các thuốc chặn beta-adrenergic dùng đường toàn thân.
- Do hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA được hấp thu toàn thân nên bệnh nhân sử dụng thuốc này có thể xuất hiện các phản ứng quá mẫn hay gặp với các dẫn xuất sulphonamid. Cần ngừng dùng thuốc nếu xuất hiện dấu hiệu của các phản ứng nghiêm trọng hoặc phản ứng quá mẫn.
- Rối loạn cân bằng acid-base đã được báo cáo khi uống các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có nguy cơ suy thận do có nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.
- Vai trò của brinzolamid lên chức năng nội mô giác mạc của bệnh nhân bị tổn thương giác mạc (đặc biệt là những bệnh nhân có số lượng tế bào nội mô thấp) vẫn chưa được nghiên cứu. Vì vậy, cần giám sát cẩn thận những bệnh nhân có tổn thương giác mạc (bệnh nhân bị bệnh đáy thoái đường hoặc bệnh loạn đường giác mạc).

Rối loạn tim:

- Nên đánh giá cẩn trọng việc điều trị với các thuốc chặn beta ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch (như bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, suy tim) và hạ huyết áp, và nên cân nhắc điều trị với các hoạt chất khác. Bệnh nhân bị mắc các bệnh tim mạch nên được theo dõi các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này và các tác dụng không mong muốn.
- Bệnh suy tim phải được kiểm soát đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị với timolol. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng suy tim ở những bệnh nhân có tiền sử suy tim nặng, và cần kiểm tra nhịp tim của các bệnh nhân này.

Rối loạn mắt:

- Thận trọng khi điều trị thuốc cho những bệnh nhân bị xáo trộn/rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (như những dạng nặng của bệnh Raynaud hoặc hội chứng Raynaud).

Rối loạn hô hấp:

- Các phản ứng đường hô hấp, kể cả tử vong do cơ thắt phế quản ở bệnh nhân bị hen đã được báo cáo sau khi dùng một số thuốc tra mắt chặn beta.

Ha đường huyết/bệnh tiểu đường:

- Thận trọng khi dùng các thuốc chặn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh tiểu đường không ổn định do các thuốc chặn beta có thể che dấu các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.

Cường giáp:

- Các thuốc chặn beta cũng có thể che dấu các dấu hiệu của bệnh cường giáp.

Yếu cơ:

- Các thuốc chặn beta-adrenergic đã được báo cáo có thể gây yếu cơ thể hiện ở các triệu chứng nhược cơ (ví dụ: song thị, sụp mí và yếu toàn thân).

Các thuốc ức chế beta khác:

- Tác dụng trên áp lực nội nhãn hoặc các tác dụng chặn beta toàn thân đã biết có thể xuất hiện khi timolol được dùng cho các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chặn beta đường toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của các bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng hai thuốc chặn beta-adrenergic tại chỗ.

Phản ứng quá mẫn:

- Trong khi dùng các thuốc chặn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử của phản ứng quá mẫn nặng với một số di nguyên có thể phản ứng mạnh hơn với thứ thách lặp lại với các di nguyên này và có thể không đáp ứng với liều adrenalin thông thường dùng để điều trị các phản ứng quá mẫn.

Bong hắc mạc:

- Bong hắc mạc đã được báo cáo với việc điều trị bằng thuốc ức chế thủy dịch (như timolol, acetazolamid) sau phẫu thuật mổ bẻ cứng mạc.

Gây mê phẫu thuật:

- Các thuốc nhãn khoa chặn beta có thể ức chế các tác dụng chủ vận beta toàn thân như của adrenalin. Nên thông báo cho bác sĩ gây mê khi bệnh nhân dùng timolol.

Tác dụng trên mắt:

- Có ít kinh nghiệm về sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA điều trị cho các bệnh nhân glôcôm giả trúc vảy hoặc glôcôm sắc tố. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân này và theo dõi áp lực nội nhãn chặt chẽ.
- Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân glôcôm góc đóng và không được khuyến cáo sử dụng cho đối tượng bệnh nhân này.

- Các thuốc ức chế carbonic anhydrase dùng đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện những hoạt động cần có sự tỉnh táo đầu óc và/hoặc phối hợp các động tác ở bệnh nhân cao tuổi. Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA được hấp thu vào tuần hoàn chung vì vậy những tác dụng này vẫn có thể xảy ra khi dùng thuốc nhỏ mắt.
- Vai trò của brinzolamid trên chức năng biểu mô giác mạc chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân có giác mạc suy yếu (đặc biệt là những bệnh nhân có số lượng tế bào biểu mô thấp). Đặc biệt, những bệnh nhân sử dụng kính áp trong chưa được nghiên cứu và cần theo dõi các bệnh nhân này cẩn thận khi sử dụng brinzolamid, vì các thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến khả năng hydrat hoá của giác mạc và đeo kính áp trong có thể gây ra các nguy cơ không tốt đối với giác mạc. Khuyến cáo thận trọng theo dõi các bệnh nhân có giác mạc suy yếu ví dụ như bệnh nhân đáy thoái đường hoặc bị teo giác mạc.

- Benzalkonium clorid, một chất bảo quản hay được sử dụng trong các chế phẩm thuốc nhỏ mắt có thể gây ra bệnh giác mạc đám nhỏ và/hoặc bệnh giác mạc loét nghiêm trọng. Vì hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa benzalkonium clorid, cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài.

Kính áp trong:

- Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng và làm đổi màu kính áp trong mềm. Tránh tiếp xúc với kính áp trong mềm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn tháo kính áp trong trước khi nhỏ hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.

Khả năng sinh sản:

- Chưa có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng nào cho thấy bất kỳ ảnh hưởng của brinzolamid hoặc timolol lên khả năng sinh sản của nam giới cũng như nữ giới. Cũng không có dự đoán nào về ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của nam giới cũng như nữ giới do điều trị bằng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA.

Thai kỳ:

- Chưa đủ dữ liệu về việc sử dụng thuốc mắt brinzolamid và timolol cho phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu trên động vật với brinzolamid dùng đường toàn thân cho thấy có độc tính trên sinh sản.
- Các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy các ảnh hưởng dị tật nhưng cho thấy nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung khi mẹ dùng các thuốc chặn beta đường uống. Thêm vào đó, các dấu hiệu và triệu chứng chặn beta (như chậm nhịp tim, hạ huyết áp, suy hô hấp và hạ đường huyết) đã được quan sát thấy ở phụ nữ khi các thuốc chặn beta được dùng cho mẹ cho đến lúc sinh.
- Không nên dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA trong thai kỳ trừ phi thực sự cần thiết. Tuy nhiên, nếu dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA trong khi mang thai cho đến lúc sinh, cần theo dõi cẩn thận như nhi trong suốt những ngày đầu đời mới sinh.

Phụ nữ cho con bú:

- Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng đường uống, brinzolamid được tiết vào sữa. Không biết liều brinzolamid nhỏ mắt có được tiết vào sữa người hay không. Các thuốc chặn beta được bài tiết vào sữa mẹ có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ.

ẢNH HƯỞNG TỚI LAI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC: Nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị giác khác có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu nhìn mờ xuất hiện sau khi nhỏ mắt, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ lại rồi mới được lái xe hoặc vận hành máy móc.

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện những công việc cần sự tỉnh táo tinh thần và/hoặc cần sự phối hợp về thể chất ở người cao tuổi.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase và một dung môi tại mắt, thuốc vẫn được hấp thu toàn thân. Rối loạn cân bằng acid-base đã được báo cáo với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. Nguy cơ xảy ra tương tác cần được cân nhắc ở các bệnh nhân dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA.
- Isozyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm chuyển hoá brinzolamid gồm có CYP3A4 (quan trọng nhất), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Các chất ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir và toleandomycin được cho là sẽ ức chế sự chuyển hoá brinzolamid bằng CYP3A4. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, ít có khả năng xảy ra sự tích lũy brinzolamid vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Brinzolamid không ức chế các isozyme P450.
- Có thể có tác dụng hiệp đồng trên các tác dụng toàn thân đã biết của các thuốc ức chế carbonic anhydrase ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống và thuốc nhỏ mắt brinzolamid. Không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc nhỏ mắt có chứa brinzolamid và các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống.
- Phản ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidin đột ngột có thể trầm trọng hơn khi đang sử dụng các thuốc chặn beta.
- Nguy cơ xảy ra tác dụng chặn beta toàn thân (như giảm nhịp tim, trầm cảm) đã được báo cáo khi kết hợp điều trị thuốc ức chế CYP2D6 (như quinidin, fluoxetine, paroxetin) và timolol.
- Các thuốc chặn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc chống đái tháo đường.
- Có thể có tác dụng hiệp đồng dẫn tới hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim đáng kể khi dùng đồng thời các thuốc dịch nhỏ mắt chặn beta với các thuốc chặn kênh calci, chặn beta-adrenergic, các thuốc chống loạn nhịp (bao gồm amiodaron), hoặc glycosid tim loại digitalis, các thuốc giả cường giao cảm đường uống.
- Giảm đồng tử do sử dụng đồng thời thuốc tra mắt chặn beta và adrenalin (epinephrin) đôi khi đã được báo cáo.
- Các thuốc chặn beta có thể làm giảm đáp ứng với adrenalin được dùng để điều trị các phản ứng quá mẫn. Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc sốc phản vệ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tóm tắt về tính an toàn của thuốc

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài 6 tháng và 12 tháng, theo dõi 394 bệnh nhân điều trị bằng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt nhỏ mắt AZARGA, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là nhìn mờ thoáng qua xảy ra sau khi nhỏ thuốc (3,6%), kéo dài từ vài giây tới vài phút.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo qua các thử nghiệm lâm sàng với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA và được phân loại theo quy ước ưu tiên: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhóm cơ quan trong cơ thể	Tác dụng không mong muốn (thuật ngữ của MedDRA (phiên bản 15.1))
Rối loạn tâm thần	Không phổ biến: mất ngủ
Rối loạn thần kinh	Phổ biến: chóng mặt, đau mắt, kích ứng mắt Phổ biến: nhìn mờ, đau mắt, kích ứng mắt
Rối loạn mắt	Không phổ biến: trợt giác mạc, viêm giác mạc chăm, chứng sợ ánh sáng, khô mắt, ngứa mắt, tăng tiết nước mắt, tiết gỉ mắt, sung huyết mắt, sung huyết củng mạc, viêm mí mắt, viêm kết mạc di ứng, rối loạn giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, sung huyết kết mạc, rìa mí mắt khó cứng, cảm giác bất thường ở mắt, viêm ngứa mí mắt di ứng, ban đỏ ở mí mắt
Rối loạn mạch	Không phổ biến: tụt huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Không phổ biến: bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, đau ở hầu họng, chảy mũi, ho
Dạ và các tổ chức dưới da	Ít gặp: bệnh ở tóc, rối loạn mô liên kết phẳng

Mô tả một số phản ứng bất lợi

Loạn vị giác (cảm giác bất thường hoặc đắng ở miệng sau khi nhỏ thuốc) là một tác dụng bất lợi toàn thân thường được mô tả khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA trong các thử nghiệm lâm sàng. Nguyên nhân là do thuốc nhỏ mắt chảy vào mũi hầu thông qua ống mũi và do brinzolamid gây ra. Nhấm nhẹ mắt lại và ấn chặt ống mũi - lệ sau khi nhỏ mắt sẽ làm giảm tác dụng không mong muốn này.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa brinzolamid là một dẫn chất sulfonamid ức chế carbonic anhydrase và hấp thu vào tuần hoàn chung. Các tác dụng trên tiêu hoá, hệ thần kinh, máu, thận và chuyển hoá thường xảy ra khi dùng chất ức chế carbonic anhydrase đường toàn thân. Các tác dụng bất lợi xảy ra khi dùng chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân cũng có thể xảy ra khi dùng tại chỗ.



Hỗn dịch nhỏ mắt Brinzolamide 1mg/ml + Timolol 5mg/ml

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KẾ ĐOÁN CỦA THẦY THUỐC ĐỂ XA TÂM TAY VÀ TÂM NHÌN CỦA TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG NẾU CẦN THIÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ



Mọi chi tiết xin vui lòng liên hệ:

TP. HCM: Tòa nhà CENTEC, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Q.3, TP. HCM.

Tel: (08) 3823 9090 - Fax: (08) 3823 9595

HÀ NỘI: Phòng 12A1, tầng 12A tòa nhà

Geleximco, số 36 Hoàng Cầu, quận Đống Đa, Hà Nội



Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chứa brinzolamid và timolol (dưới dạng timolol maleat). Các tác dụng bất lợi khác gặp khi sử dụng các thành phần hoạt chất riêng lẻ này có thể sẽ xảy ra khi dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA. Chúng bao gồm:

Phân loại hệ thống cơ quan	Brinzolamid 1mg/ml	Timolol 5mg/ml
Nhiễm trùng và xâm nhiễm	viêm mũi họng, viêm hầu họng, viêm mũi, viêm xoang	
Máu và hệ thống bạch huyết	giảm số lượng hồng cầu, tăng clorid trong máu quá mức	
Hệ miễn dịch		
Chuyển hoá và dinh dưỡng		
Tâm thần	lãnh đạm, trầm cảm, cảm giác trầm uất, suy giảm tình dục, ác mộng, căng thẳng	hạ đường huyết
Hệ thống thần kinh	buồn ngủ, mất chức năng vận động, chóng mặt, giảm trí nhớ, hoa mắt, yếu cơ, run, đau đầu, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, run	trầm cảm
Mắt	viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, viêm tuyến Meibomius, tăng nhãn áp, tăng áp lực mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc, nhìn đôi, nhìn nhòe, loá mắt, giảm thị lực, khó chịu ở mắt, khó giác - kết mạc, mắt cảm giác ở mắt, hình thành sắc tố ở màng cứng, u nang dưới kết mạc, rối loạn thị giác, sưng nề ở mắt, dị ứng mắt, rụng lông mày, bệnh ở mí mắt, phù mí mắt	thiếu máu não, tai biến mạch máu, ngứa, đau đầu, hoa mắt
Tai và tai trong	ù tai, hoa mắt chóng mặt	viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt
Tim	suy tim - hô hấp, cơn đau thắt ngực, chậm nhịp tim, nhịp tim không đều, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, tăng nhịp tim	đau tim, suy tim, loạn nhịp tim, ngừng tim thất, chậm nhịp tim, đánh trống ngực
Mạch	tăng áp lực máu, tăng huyết áp	hạ huyết áp
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	khó thở, hen, phế quản giãn ống quá mức, chảy máu cam, kích ứng ở họng, ngứa mũi, tắc nghẽn đường hô hấp trên, chảy dịch sau mũi, hắt hơi, khó mũi	suy hô hấp, co thắt phế quản, khó thở, ngứa mũi
Tiêu hoá	khô miệng, viêm thực quản, nôn, tiêu chảy, buồn nôn, chán ăn, đau bụng trên, khó chịu ở dạ dày, tăng dị ứng nhiều lần, rối loạn tiêu hoá, giảm cảm giác ở miệng, cảm giác khác thường ở miệng, chướng bụng	tiêu chảy, buồn nôn
Gan - mật	xét nghiệm chức năng gan bất thường	
Dạ và các tổ chức dưới da	mày dáy, ban đỏ chân tay, phát ban, ngứa cả người, rụng tóc, căng da, viêm da, ban đỏ	rụng tóc, phát ban
Hệ cơ xương và tổ chức liên kết	đau lưng, cơ cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau ở các chi	
Thận và tiết niệu	đau thận, sỏi thận	
Hệ sinh sản và vú	mất chức năng cương dương	
Toàn thân và tại vị trí đưa thuốc	đau, suy nhược, khó chịu ở ngực, mệt, cảm giác bất thường, cảm giác bồn chồn, kích thích đau ngực, phù ngoại vi, yếu mệt, lắng đọng thuốc	suy nhược, đau ngực
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thu thuốc	dị vật ở mắt	

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

QUA LIỆU: Trong trường hợp không may nuốt phải, các triệu chứng quá liều của chẹn beta có thể bao gồm nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy tim và co thắt phế quản. Do brinzolamid, mắt cần băng điện giải, tiến triển tới nhiễm toàn thân và các tác dụng trên hệ thần kinh có thể xảy ra. Cần theo dõi điện giải huyết thanh (đặc biệt là kali máu) và pH máu. Nếu xảy ra nhỏ mắt quá liều hỗn dịch AZARGA, cần điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các nghiên cứu đã cho thấy timolol không bị thải trừ qua thẩm tách máu.

BẢO QUẢN:

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C.

Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn.

Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.

NHÀ SẢN XUẤT: S.A. Alcon - Couvreur N.V. Rijksweg 14, 2870 Puurs, Belgium (B)

NHÀ PHÂN PHỐI: WIMEDIMEX Bình Dương - số 18.1 - 2 VSP II, đường số 3, KCN Việt Nam Singapore 2, Thủ Dầu 1, tỉnh Bình Dương. CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC LIỆU TRUNG ƯƠNG 2, SỐ 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1, TP. HCM, Việt Nam