



NOVARTIS

Rx**AZARGA®**

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.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:
Mỗi ml chứa Brinzolamid 10 mg và Timolol 5 mg (dưới dạng Timolol maleat 6,8 mg).
Mỗi lọ 5 ml chứa Brinzolamid 50 mg và Timolol 25 mg (dưới dạng Timolol maleat 34 mg).

Thành phần tá dược:
Chất bảo quản: Benzalkonium clorid 0,1 mg/ml.
Dinatri edetat, natri clorid, tyloxapol, mannitol, carbomer (974P), natri hydroxyd và/hoặc acid hydrocloric (để điều chỉnh pH), và nước tinh khiết.

DANG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.
Hỗn dịch vô khuẩn, đồng nhất màu trắng đến trắng ngà, pH 6,7 – 7,7, nồng độ thẩm thấu 260 – 330 mOsm/kg.

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 DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Nhỏ 1 giọt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA vào túi kết mạc của mắt bị bệnh hai lần mỗi ngày.

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 gần đầu bảo vệ rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.

Sau khi nhỏ mắt bệnh nhân nên ấn vào ống dẫn lệ hoặc nhắm mắt, 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 AZAGA đã thay thế cho một thuốc điều trị glôcôm khác, cần ngưng sử dụng thuốc được thay thế và bắt đầu dùng AZARGA vào ngày tiếp theo.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

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.
- Nhip chậm xoang, hội chứng nút xoang, block xoang nhĩ, block nhĩ thất độ hai hoặc ba, suy tim rõ rệt hoặc sốt tim.
- Viêm mũi dị ứng nặng và phế quản đáp ứng quá mức, quá mẫn cảm với các thuốc chẹn beta khác.
- Suy thận nặng.
- Nhiễm toan tăng clorid máu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thận trọng chung

- Giống như các thuốc nhãn khoa dùng tại chỗ khác, brinzolamid và timolol được hấp thu toàn thân. Do thành phần timolol có tác dụng chẹn 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 chẹn 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 ngưng 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 có thể có 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. Các chất ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến sự hydrat hóa ở giác mạc gây mất bù và phù giác mạc. Vì vậy, cần giám sát cẩn thận những bệnh nhân có tổn thương giác mạc (bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường hoặc bệnh loạn dưỡng giác mạc).

Rối loạn tim

- Ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch (như bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, suy tim) và hạ huyết áp, nên đánh giá cẩn trọng việc điều trị với các thuốc chẹn beta 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 bất lợi.
- 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 mạch

- 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 co thắt phế quản ở bệnh nhân bị hen đã được báo cáo sau khi dùng một số thuốc tra mắt chẹn beta.

Hạ đường huyết/bệnh đái tháo đường

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

Cường giáp

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

Yếu cơ

- Các thuốc chẹn 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 chẹn beta toàn thân đã biết có thể xuất hiện khi timolol được dùng cho các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn beta đường toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của các bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng hai thuốc chẹn beta-adrenergic tại chỗ (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Phản ứng quá mẫn

- Trong khi dùng các thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử của phản ứng quá mẫn nặng với một số dị nguyên có thể phản ứng mạnh hơn với thử thách lặp lại với các dị nguyên này và có thể không đáp ứng với liệu 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 mắt bè cùng mạc.

Gây mê phẫu thuật

- Các thuốc nhãn khoa chẹn 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 tróc 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 hẹp 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 có thể có 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 tròng 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 tròng có thể gây ra các nguy cơ không thể đối với giác mạc. Khuyến cáo thận trọng theo dõi các bệnh nhân có giác mạc suy yếu ví dụ như bệnh nhân đái tháo đường hoặc bị loạn dưỡng 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 đau nhỏ và/hoặc bệnh giác mạc loét nhiễm độc. 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 tròng

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

- Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase và mặc dù dùng nội 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 troleandomicin 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 chẹn beta.
- Nguy cơ xảy ra tác dụng chẹn 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 chẹn 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 dung dịch nhỏ mắt chẹn beta với các thuốc chẹn kênh calci, chẹn beta-adrenergic, các thuốc chống loạn nhịp (bao gồm amiodaron), hoặc glycosid tim loại digitalis, các thuốc giả cường giao cảm đường uống.
- Giãn đồng tử do sử dụng đồng thời thuốc tra mắt chẹn beta và adrenalin (epinephrin) đôi khi đã được báo cáo.
- Các thuốc chẹn 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.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

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

Phụ nữ có thai

- Chưa có nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá ảnh hưởng của việc sử dụng tại chỗ dung dịch nhỏ mắt AZARGA trong thời kỳ mang thai ở người. Sử dụng brinzolamid đường uống không gây dị tật ở thai nhi trên chuột cống hoặc thỏ, nhưng gây giảm trọng lượng của bào thai và gia tăng các biến thể trên sự phát triển ở chuột.
- Các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy các ảnh hưởng dị tật nhưng cho thấy nguy cơ thai chậm phát triển trong tự cung khi mẹ dùng các thuốc chẹn beta đường uống. Thêm vào đó, các dấu hiệu và triệu chứng chẹn beta (như chậm nhịp tim, hạ huyết áp, suy hô hấp và hạ đường huyết) đã được quan sát thấy ở nữ nhi khi các thuốc chẹn beta được dùng cho mẹ cho đến lúc sinh. Không nên dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA trong thời kỳ tự 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 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 liệu brinzolamid nhỏ mắt có được tiết vào sữa người hay không. Các thuốc chẹn beta được bài tiết vào sữa mẹ có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên trẻ bú mẹ.

Khả năng sinh sản

- Chưa có nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá ảnh hưởng của sử dụng tại chỗ dung dịch nhỏ mắt AZARGA trên khả năng sinh sản ở người. Chưa có dữ liệu nghiên cứu lâm sàng nào cho thấy bất kì ảnh hưởng của brinzolamid hoặc timolol lên khả năng sinh sản của nam giới cũng như nữ giới sau khi dùng đường uống. 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.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI 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 điều khiển lái xe hoặc vận hành máy móc.

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase 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.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Trong tất cả tình 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 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 phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi sau đã được báo cáo qua các thử nghiệm lâm sàng với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA và được phân loại theo quy ước như sau: 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 $< 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần số, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi (thuật ngữ của MedDRA (phiên bản 18.0))
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<i>Ít gặp:</i> giảm số lượng bạch cầu
Rối loạn tâm thần	<i>Hiếm gặp:</i> mất ngủ
Rối loạn thần kinh	<i>Thường gặp:</i> chứng loạn vị giác

Rối loạn mắt	<i>Thường gặp:</i> viêm giác mạc, chấm, nhìn mờ, đau mắt, kích ứng mắt <i>Ít gặp:</i> viêm giác mạc, khô mắt, giác mạc bất màu thuốc nhuộm, ngứa mắt, cảm giác bất thường ở mắt, tiết gỉ mắt, sung huyết mắt, viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng, rối loạn giác mạc, sung huyết kết mạc, mí mắt, ngứa mí mắt, viêm bờ mí dị ứng <i>Hiếm gặp:</i> Trợt giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, chứng sợ ánh sáng, tăng tiết nước mắt, sung huyết củng mạc, ban đỏ ở mí mắt, rìa mí mắt khô cứng
Rối loạn tim	<i>Thường gặp:</i> giảm nhịp tim
Rối loạn mạch	<i>Ít gặp:</i> tụt huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	<i>Ít gặp:</i> bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ho <i>Hiếm gặp:</i> đau ở hầu họng, chảy mũi
Rối loạn thận và tiết niệu	<i>Ít gặp:</i> đi tiểu ra máu
Da và các tổ chức dưới da	<i>Ít gặp:</i> bệnh ở tóc, rối loạn mô liên kết <i>Ít gặp:</i> phát ban
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	<i>Ít gặp:</i> cảm giác khó chịu

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 lệ và do brinzolamid gây ra. Nhắm nhẹ mắt lại và ấn chặn 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 phản ứng bất lợi xảy ra khi dùng chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân cũng có thể xảy ra khi dùng tại chỗ.

Các phản ứng bất lợi từ theo dõi hậu mãi được trình bày sau đây. Không thể ước tính tần suất gặp từ những dữ liệu hiện có.

Phân loại hệ cơ quan	Tác dụng bất lợi (thuật ngữ của MedDRA (phiên bản 18.0))
Rối loạn hệ miễn dịch	Sốc phản vệ, mẫn cảm
Rối loạn tim	Đánh trống ngực
Rối loạn tai và mê đạo	Ú tai
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mắt, nhức đầu, dị cảm
Rối loạn mắt	Dị ứng mắt, phù mí mắt, suy giảm thị lực, viêm kết mạc
Rối loạn mạch	Tăng huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hen, khó thở, chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, tiêu chảy, khô miệng, buồn nôn
Da và các tổ chức dưới da	Rụng tóc, ban đỏ phát ban, ngứa
Rối loạn cơ và các mô liên kết	Đau cơ
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Đau ngực, mệt mỏi

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chứa brinzolamid và timolol (dưới dạng timolol maleat). Các phản ứng 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:

	Brinzolamid 10mg/ml	Timolol 5mg/ml
Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA (v.15.1)	
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	
Hệ miễn dịch	Quá mẫn	
Chuyển hoá và dinh dưỡng		Hạ đường huyết
Tâm thần	Lãnh đạm, trầm cảm, cảm giác trầm uất, suy giảm tỉnh dục, ác mộng, căng thẳng	Trầm cảm
Hệ thống thần kinh	Buồn ngủ, mất chức năng vận động, chứng quên, giảm trí nhớ, hoa mắt, dị cảm, run, đau đầu, , giảm cảm giác, mất vị giác	Thiếu máu não, tai biến mạch não, ngất, đau đầu, hoa mắt
Mắt	Viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tăng tỉ lệ lõm đĩa thị/ đĩa thị, tổn thương biểu mô giác mạc, rối loạn biểu mô giác mạc, tăng nhãn áp, lằng cấn ở mắt, nhuộm màu giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc, viêm tuyến Meibomius, nhìn đôi, nhìn nhòe, loá mắt, giảm thị lực, mỏng thịt, khó chịu ở mắt, khô giác-kết mạc, mất cảm giác ở mắt, hình thành sắc tố ở màng cứng, u nang dưới kết mạc, rối loạn tiêu hoá, giảm cảm giác ở miệng, cảm giác khác thường ở miệng, chướng bụng	Viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt
Tai và mê đạo	Ù tai, hoa mắt chóng mặt	
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 nhĩ 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 phản ứng quá mức, chảy máu cam, kích ứng ở họng, ngạt mũi, tắc nghẽn đường hô hấp trên, chảy dịch sau mũi, hắt hơi, khô mũi	Suy hô hấp, co thắt phế quản, khó thở, ngạt mũi
Tiêu hoá	Khô miệng, viêm thực quản, nôn, tiêu chảy, buồn nôn, chán ăn, đau bụng trên, khó chịu ở bụng, khó chịu ở dạ dày, tăng nhu động ruột , 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	
Da và các tổ chức dưới da	Mày đay, ban ở chân tay, phát ban, ngứa cả người, rụng tóc, căng da, viêm da, ban đỏ	Rụng tóc, phát ban
Hệ cơ xương và các mô liên kết	Đau lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau đầu chi	
Thận và tiết niệu	Đau thận, sỏi sỏi	
Hệ sinh sản và vú	Rối loạn chức năng cương dương	
Toàn thân và tại vị trí dùng 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, lằng đọng thuốc	Suy nhược, đau ngực
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	Dị vật ở mắt	

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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, mất cân bằng điện giải, tiến triển tới nhiễm toan máu 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 phản 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 lọc máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị glôcôm và co 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 tăng 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-enzym 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 chẹn 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

Azarga chứa hai hoạt chất là brinzolamid và timolol maleat là những hoạt chất được phê duyệt với chỉ định làm giảm áp lực nội nhãn ở những bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp với cơ chế tác dụng khác nhau. AZARGA gây giảm nhãn áp trung bình nhiều hơn khi dùng đơn độc AZOPT (hỗn dịch nhỏ mắt brinzolamid 1%) hoặc dung dịch timolol maleat 0,5%.

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 trung bình 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 kém hơn 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 với áp lực nội nhãn trung bình 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 dung dịch brinzolamid hoặc timolol đơn độc đã được 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.

Đối tượng trẻ em

Không khuyến cáo sử dụng AZARGA ở trẻ em dưới 18 tuổi do còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả (xem mục CHỈ ĐỊNH)

ĐẶC TÍNH 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 khoẻ mạnh dùng brinzolamid đường uống (1 mg) 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 ± 3,29 µM, 18,1 ± 2,68 µM và 18,4 ± 3,01 µM 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 12-2019

trạng thái bão hòa trong 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

Tỉ 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 còn lại của với CA-I. Chất chuyển hoá có hoạt tính N-desethyl cũng tích lũy trong tế bào hồng cầu, gắn 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 hoá

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 isozym cho thấy chuyển hoá của brinzolamid liên quan chủ yếu đến CYP3A4 cũng như ít nhất là 4 isozym nữa bao gồm CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9.

Timolol được chuyển hoá theo 2 đường. Một đường tạo ra chuỗi ethanolamin 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 phần với tỷ lệ 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, Ndesethyl brinzolamid hoặc timolol, khi phân tích theo giới tính.

Chứng thụt: Không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả điều trị do yếu tố chủng tộc 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 PHI LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện độc hại đặc biệt nào đối với người dựa 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 ít có liên quan đến sử dụng lâm sàng.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng sau khi mở nắp lọ lần đầu 28 ngày.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER® chứa 5 ml.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

S.A. ALCON-COUVREUR N.V.

Rijksweg 14, B-2870 Puurs,

Belgium (BI).

PHIÊN BẢN

PI_Azarga_CCDS TDOC-0016184 Jun2016_V1.0