



RxDung dịch nhỏ mắt TAPTIQOM®-MD

<Tafluprost - Timolol (dưới dạng maleat)>

Santen

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

[THÀNH PHẦN]

Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ (2,5mL) chứa 0,0375 mg tafluprost và 17,075 mg timolol maleat (tương đương với 12,5 mg timolol).

Thành phần tá dược: Natri dihydrogen phosphat dihydrat, polysorbat 80, dinatri edetat hydrat, glycerin đậm đặc, benzalkonium clorid, natri hydroxyd, acid hydrocloric loãng và nước tinh khiết.

[DẠNG BẢO CHẾ]

Dung dịch nhỏ mắt TAPTIQOM-MD là dung dịch nhỏ mắt thân nước, trong, không màu, vô khuẩn. Sản phẩm có pH 6,7-7,2 và áp lực thẩm thấu 1,0-1,1.

[CHỈ ĐỊNH]

Bệnh nhãn dùng kết hợp với các sản phẩm chứa omidenepag isopropyl.

[LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

Thuốc nhỏ mắt

Nhỏ một giọt vào mắt bị bệnh, một lần mỗi ngày.

Xử lý thuốc sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]

- Bệnh nhân hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, co thắt phế quản, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng [Có thể làm nặng thêm hoặc gây ra cơn hen cấp do co thắt cơ trơn phế quản gây bởi tác dụng chẹn thụ thể beta].

- Bệnh nhân suy tim kiểm soát kém, nhĩ chậm xoang, block nhĩ thất độ hai hoặc ba, hoặc sốc tim [Các triệu chứng này có thể nặng thêm do tác dụng giảm nhịp tim/giảm co bóp cơ tim gây bởi tác dụng chẹn thụ thể beta.]

- Bệnh nhân dùng kết hợp với các sản phẩm chứa omidenepag isopropyl.

- Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm.

[CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC]

Sử dụng thận trọng (Sản phẩm này nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân sau.)

- Bệnh nhân suy tim phải do tăng áp lực động mạch phổi [Các triệu chứng có thể nặng thêm do tác dụng giảm nhịp tim/giảm co bóp cơ tim gây bởi tác dụng chẹn thụ thể beta.]

- Bệnh nhân suy tim sung huyết [Các triệu chứng có thể nặng thêm do tác dụng giảm nhịp tim/giảm co bóp cơ tim gây bởi tác dụng chẹn thụ thể beta.]

- Bệnh nhân nhiễm toan xeton do bệnh đái tháo đường hoặc nhiễm toan chuyển hóa [Sản phẩm này có thể làm tăng ức chế co thắt cơ tim do nhiễm toan.]

- Bệnh nhân đái tháo đường kiểm soát kém [Chú ý nồng độ glucose trong máu do sản phẩm này có thể che giấu hạ đường huyết.]

- Bệnh nhân không có thủy tinh thể nhân tạo [Tafluprost đã được báo cáo gây phù hoàng điểm kể cả phù hoàng điểm dạng nang kết hợp với giảm thị lực.]

- Bệnh nhân viêm nội nhãn (viêm màng mắt, viêm màng bồ đào) [Các thuốc khác thuộc nhóm thuốc này đã được báo cáo gây tăng áp lực nội nhãn.]

- Phụ nữ có thai, sinh đẻ và cho con bú [Xem **SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**]

Những lưu ý quan trọng

- Sản phẩm này là dung dịch nhỏ mắt phối hợp chứa 15 µg/mL tafluprost và 6,83 mg/mL timolol maleat tương đương với 5 mg/mL timolol. Sử dụng sản phẩm một cách hợp lý do cả hai thành phần hoạt tính trên đều có thể gây ra các tác dụng không mong muốn.

- Sản phẩm này có thể được hấp thu toàn thân, và gây ra các tác dụng không mong muốn tương tự như khi dùng thuốc chẹn beta toàn thân.

- Nhiễm sắc tố màng mắt và mí mắt (tăng lượng melanin) hoặc rậm lông quanh mắt có thể xuất hiện. Các triệu chứng này tăng dần khi tiếp tục dùng thuốc, và dừng lại khi ngưng dùng thuốc. Các triệu chứng như nhiễm sắc tố mí mắt và rậm lông quanh mắt có thể biến mất dần hoặc giảm sau khi ngưng dùng thuốc.

Trong những trường hợp này, thay đổi màu hồng hợp và thậm chí ở những bệnh nhân có màng mắt một màu nâu đen (như đa số người Nhật Bản). Có thể nhận ra sự khác biệt màu màng mắt giữa mắt trái và mắt phải, đặc biệt trong trường hợp chỉ điều trị một bên mắt. Do chưa có dữ liệu quan sát dài hạn những triệu chứng này, bác sĩ phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân thông qua kiểm tra định kỳ. Bệnh nhân cần được thông báo rõ về khả năng xuất hiện những triệu chứng này và nên được hướng dẫn lau sạch thuốc thừa trên vùng da quanh mắt hoặc rửa mặt để tránh nhiễm sắc tố mí mắt hoặc rậm lông quanh mắt.

- Rối loạn biểu mô giác mạc (viêm giác mạc chấm nông, viêm giác mạc sợi hoặc trợt xước giác mạc) có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Hướng dẫn bệnh nhân tham vấn bác sĩ ngay lập tức nếu các triệu chứng kể cả cay mắt, ngứa và đau mắt kéo dài.

- Thận trọng khi dùng thuốc này cho những bệnh nhân glôcôm góc đóng do chưa có kinh nghiệm lâm sàng.

- Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân khi đổi từ một thuốc co đồng tử sang sản phẩm này. Do việc đổi từ một thuốc co đồng tử sang timolol maleat có thể yêu cầu điều chỉnh khúc xạ do mất tác dụng co đồng tử.

Thận trọng khi dùng

- Về nguyên tắc cần ưu tiên đơn trị liệu.

- Không nhỏ thuốc quá một lần mỗi ngày, vì việc nhỏ thuốc thường xuyên hơn có thể làm giảm tác dụng hạ áp lực nội nhãn (IOP).

- Đường dùng: Chỉ dùng nhỏ mắt.

- Khi dùng thuốc: Hướng dẫn bệnh nhân như sau:

+ Cần thận không chạm trực tiếp đầu lọ thuốc vào mắt để tránh nhiễm bẩn thuốc.

+ Về nguyên tắc, nằm ngửa, mở mắt và nhỏ thuốc vào túi kết mạc, sau đó nhắm mắt lại và ấn vào túi lệ trong vòng 1-5 phút.

+ Lau sạch hoặc rửa mặt ngay khi có bất kỳ dung dịch thuốc thừa nào tràn ra vùng da quanh mắt.

+ Khi dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, nên nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.

+ Thuốc này chứa 0,01 mg benzalkonium clorid trong mỗi mL dung dịch, tương đương với 0,025 mg benzalkonium clorid trong mỗi lọ 2,5 mL. Benzalkonium clorid có thể được hấp thụ vào trong kính áp tròng mềm và có thể làm đổi màu kính áp tròng. Tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc.

Chờ ít nhất 15 phút trước khi đeo lại kính áp tròng.

- Benzalkonium clorid cũng có thể gây kích ứng mắt, đặc biệt ở bệnh nhân khô mắt hoặc bị các rối loạn giác mạc (lớp trong suốt ở phía trước mắt). Nếu bệnh nhân có cảm giác bất thường ở mắt, cay mắt hoặc đau mắt sau khi dùng thuốc, cần thông báo cho bác sĩ.

Sử dụng ở người cao tuổi

Do ở người cao tuổi chức năng sinh lý thường giảm, cần thận trọng khi dùng.

Sử dụng trong nhi khoa

Tính an toàn của thuốc này đối với trẻ sinh thiếu cân, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ em chưa được thiết lập. (Chưa có kinh nghiệm lâm sàng.)

[SỬ DỤNG TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ]

- Chỉ dùng sản phẩm này cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng có thai nếu lợi ích điều trị dự tính lớn hơn nguy cơ có thể gặp khi dùng thuốc. [Tính an toàn của sản phẩm này khi sử dụng trong thời gian mang thai chưa được thiết lập. Trong các nghiên cứu trên động vật, khi dùng dung dịch tafluprost đường tĩnh mạch cho chuột cống mang thai với liều 30 µg/kg/ngày (gấp 2000 lần liều dùng trên lâm sàng*), tỷ lệ quái thai và chết phôi sau khi đậu thai tăng lên; ở liều 10 µg/kg/ngày (gấp 670 lần liều dùng trên lâm sàng*), đã quan sát thấy tác dụng không mong muốn trên sự phát triển của thai (cân nặng thấp và không cốt hóa xương ức ở bào thai). Khi dùng đường tĩnh mạch cho thỏ mang thai với liều 0,1 µg/kg/ngày (gấp khoảng 6,7 lần liều dùng trên lâm sàng*), tỷ lệ chết và sảy thai sau khi đậu thai tăng lên, hoàng thể và tỷ lệ đậu thai giảm; ở liều 0,03 µg/kg/ngày (gấp 2 lần liều dùng trên lâm sàng*), đã quan sát thấy quái thai. Trong một nghiên cứu dùng đường tĩnh mạch cho chuột cống mang thai và đang cho con bú với liều 1 µg/kg/ngày (gấp khoảng 67 lần liều dùng trên lâm sàng*), đã thấy chuột mẹ cho con bú kém đi và tỷ lệ con sống sót sau 4 ngày giảm.

Mặt khác, trong một nghiên cứu trên tử cung chuột cống mang thai được phân lập, đã quan sát thấy co tử cung ở nồng độ gấp khoảng 3,3 lần nồng độ tafluprost trong huyết tương (< 30 pg/mL), hoặc gấp khoảng 420 lần nồng độ tafluprost không gắn kết trong huyết tương (< 0,24 pg/mL), được tính dựa trên tỷ lệ gắn kết với protein, được ước tính sau khi nhỏ mắt với liều dùng trên lâm sàng.]

* Liều (0,015 µg/kg/ngày) khi nhỏ một giọt (30 µL) dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% cùng lúc vào cả hai mắt cho một bệnh nhân nặng 60 kg.

- Tránh dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Nếu việc dùng thuốc được cho là cần thiết, cần hướng

dẫn bệnh nhân ngưng cho con bú trong thời gian điều trị. [Một nghiên cứu đã cho thấy tafluprost có tiết vào sữa mẹ sau khi nhỏ mắt ở chuột cống. Timolol maleat có thể tiết vào sữa mẹ ở người.]

(Thông tin bổ sung)

Trong các nghiên cứu trên động vật, đã quan sát thấy chậm cốt hóa ở bào thai khi dùng timolol maleat đường uống liều 500 mg/kg/ngày ở chuột cống mang thai trong giai đoạn tạo cơ quan. Đã quan sát thấy tăng chết bào thai khi dùng timolol maleat đường uống liều 1000 mg/kg/ngày ở chuột

nhất và liều 200 mg/kg/ngày ở thỏ.

[ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC]

Nhìn mờ tạm thời có thể xảy ra sau khi nhỏ sản phẩm này. Cần hướng dẫn bệnh nhân ngưng các hoạt động như lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi triệu chứng này mất đi.

[TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ TƯƠNG KỶ]

Tương tác thuốc

Chống chỉ định khi dùng đồng thời (không dùng cùng thuốc này)

Sản phẩm này có chứa tafluprost, không sử dụng đồng thời với các thuốc sau

Thận trọng khi dùng đồng thời

Do sản phẩm này chứa timolol maleat, thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc sau.

Tên thuốc	Triệu chứng lâm sàng/ Tác động	Cơ chế/ Yếu tố nguy cơ
Dung dịch nhỏ mắt omidenepag isopropyl	Đã quan sát thấy viêm mắt kèm theo chứng sợ ánh sáng mức độ vừa trở lên, và viêm màng mắt v.v... với tần suất cao	Chưa được biết
Adrenalin, dipivefrin hydroclorid	Đã có báo cáo về tăng tác dụng giãn đồng tử.	Cơ chế chưa được biết.
Các thuốc giảm catecholamin: VD: reserpin, v.v.	Ức chế quá mức hệ thần kinh giao cảm có thể dẫn tới hạ huyết áp và chậm nhịp tim, có thể gây ra chóng mặt, ngất xỉu hoặc hạ huyết áp tư thế đứng	Các thuốc giảm catecholamin có thể tác dụng hiệp đồng với tác dụng chẹn beta.
Các thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân: atenolol, propranolol hydroclorid và metoprolol tartrat	Tác dụng hạ áp lực nội nhãn hoặc tác dụng toàn thân của các thuốc chẹn beta có thể tăng lên.	Có thể gây ra tác dụng hiệp đồng
Các thuốc chẹn kênh canxi: verapamil hydroclorid, diltiazem hydroclorid, v.v.	Có thể gây rối loạn dẫn truyền nhĩ thất, suy thất trái hoặc hạ huyết áp.	Tác dụng của cả các thuốc chẹn kênh canxi và các thuốc chẹn beta có thể tăng lên do tương tác
Các chế phẩm digitalis: digoxin, digitoxin	Theo dõi chức năng tim do có thể xảy ra các rối loạn dẫn truyền tim như chậm nhịp tim và block nhĩ thất.	Tác dụng hiệp đồng (rối loạn dẫn truyền tim) tăng lên.
Các thuốc ức chế CYP2D6: quinidin sulfat hydrat, các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin	Tăng tác dụng chẹn beta bao gồm giảm nhịp tim và chậm nhịp tim đã được báo cáo.	Các thuốc này có thể ức chế P450 (CYP2D6) chuyển hóa timolol và có thể làm tăng nồng độ timolol trong máu

Tương kỵ

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

[TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN]

Các tác dụng không mong muốn (kể cả những thay đổi bất thường về các trị số xét nghiệm) đã được báo cáo ở 94 trong số 379 bệnh nhân (24,8%) trong các nghiên cứu lâm sàng ở Nhật Bản. Những tác dụng không mong muốn chính là bất thường lông mi ở 35 bệnh nhân (9,2%), sung huyết kết mạc ở 32 bệnh nhân (8,4%), rối loạn biểu mô giác mạc kể cả viêm giác mạc chấm nông ở 21 bệnh nhân (5,5%), nhiễm sắc tố mí mắt ở 9 bệnh nhân (2,4%), kích ứng mắt ở 8 bệnh nhân (2,1%) v.v. (tại thời điểm phê duyệt)

Tác dụng không mong muốn cần lưu ý đặc biệt

Nhiễm sắc tố màng mắt (không rõ tỷ lệ mắc)*: Có thể xảy ra nhiễm sắc tố màng mắt. Bệnh nhân nên được kiểm tra định kỳ và ngưng dùng thuốc tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng khi quan sát thấy nhiễm sắc tố màng mắt.

Bệnh pemphigus ở mắt (không rõ tỷ lệ mắc)*: Có thể xảy ra bệnh pemphigus ở mắt. Ngưng dùng thuốc và điều trị thích hợp cho bệnh nhân khi quan sát thấy các triệu chứng kể cả sung huyết kết mạc, rối loạn biểu mô giác mạc, viêm khô kết-giác mạc, teo kết mạc, quặm mi hoặc dính mi cầu.

Co thắt phế quản, khó thở, suy hô hấp (không rõ tỷ lệ mắc)*: Có thể xảy ra co thắt phế quản, khó thở hoặc suy hô hấp. Ngưng dùng thuốc và điều trị thích hợp cho bệnh nhân nếu quan sát thấy các triệu chứng này.

Block tim, suy tim sung huyết, thiếu máu não, ngừng tim, rối loạn mạch máu não (không rõ tỷ lệ mắc)*: Có thể xảy ra block tim, suy tim sung huyết, thiếu máu não, ngừng tim hoặc rối loạn mạch máu não. Ngưng dùng thuốc và điều trị thích hợp cho bệnh nhân nếu quan sát thấy các triệu chứng này.

Lupus ban đỏ hệ thống (không rõ tỷ lệ mắc)*: Lupus ban đỏ hệ thống có thể xảy ra. Ngưng dùng thuốc và điều trị thích hợp cho bệnh nhân nếu quan sát thấy triệu chứng này.

*: Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi dùng tafluprost hoặc timolol maleat.

Các tác dụng không mong muốn khác

Nếu quan sát thấy một tác dụng không mong muốn, nên có biện pháp xử trí thích hợp kể cả ngưng dùng thuốc.

Tỷ lệ mắc	Không rõ tỷ lệ mắc**	≥ 5%	Từ 1% đến < 5%	Từ 0,1% đến < 1%
Loại				
Mắt	Giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, phù kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (khó chịu ở mắt, cảm giác dính mắt, cảm giác khô mắt v.v.), rối loạn thị giác kể cả giảm thị lực, đục/phù hoàng điểm*, sụp mí mắt, tiết gỉ mắt, sợ ánh sáng, cảm giác nặng ở mắt, chảy nước mắt, nhìn mờ, phù hoàng điểm	Bất thường lông mi (tăng chiều dài, độ dày và số lượng lông mi, v.v...), sung huyết kết mạc, rối loạn biểu mô giác mạc bao gồm viêm giác mạc chấm nông	Nhiễm sắc tố mí mắt, kích ứng mắt, ngứa mắt, viêm bờ mi (đỏ/ phù mí mắt, v.v.), viêm khô kết-giác mạc	Rậm lông mí mắt, xuất huyết dưới kết mạc, viêm kết mạc, cảm giác có vật lạ ở mắt, đau mắt, khấp sâu rãnh mí mắt trên, viêm màng mắt
Tim mạch	Ngất xỉu, phù, hội chứng Raynaud, lạnh tay chân, đánh trống ngực, loạn nhịp tim kể cả chậm nhịp tim, hạ huyết áp	-	-	-
Thần kinh	Trầm cảm, làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ, ác mộng, bất thường ở giác quan, chóng mặt, mất ngủ	-	-	Đau đầu
Tiêu hóa	Tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, khô miệng, đau bụng	-	-	-
Quá mẫn cảm	Phù da mí mắt, ban đỏ	-	-	Phát ban
Khác	Suy nhược, ù tai, khó chịu, cảm giác tức ngực, mệt mỏi, ho, đau cơ, protein niệu dương tính, tăng kali huyết thanh, tăng AST (GOT), tăng ALT (GPT), tăng γ-GTP, tăng bạch cầu ái toan, tăng acid uric	-	-	Đường niệu dương tính, giảm bạch cầu

*1: Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi dùng tafluprost hoặc timolol maleat.
*2: Trong trường hợp sử dụng dài ngày trên bệnh nhân không có thủy tinh thể hoặc tổn thương đáy mắt (Nền theo dõi bệnh nhân cần thận bằng cách tiến hành kiểm tra thị lực và soi đáy mắt định kỳ).
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

[QUẢ LIỀU VÀ XỬ TRÍ]

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.
Bệnh nhân nên được tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

[ĐƯỢC LỰC HỌC]

Nhóm được điều trị: Các giác quan, Nhân khoa, Các chế phẩm chống glucôm và cơ đồng tử, Các thuốc chẹn beta, Timolol, dạng phối hợp.
Mã ATC: S01ED51

Tác dụng hạ áp lực nội nhãn (IOP)

Nhỏ liều đơn sản phẩm này vào mắt khi cho thấy tác dụng hạ áp lực nội nhãn có ý nghĩa thống kê. Tác dụng này rõ rệt hơn tác dụng của đơn trị liệu chỉ dùng một thành phần hoạt tính (dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% và dung dịch nhỏ mắt timolol 0,5%).

Cơ chế tác dụng

Acid tafluprost, dạng có hoạt tính của tafluprost, là một chất chủ vận với thụ thể prostanoid FP, và timolol maleat là một chất chẹn thụ thể beta adrenalin không chọn lọc. Các thành phần có hoạt tính của sản phẩm này hạ áp lực nội nhãn với các cơ chế khác nhau.

- Acid tafluprost, một chất chuyển hóa có hoạt tính của tafluprost, cho thấy ái lực cao với thụ thể prostanoid FP (Ki=0,40 nM). Đánh giá động lực học thủy dịch ở khi sử dụng fluorophotometry, áp suất tưới 2 cấp không đổi và phương pháp tưới albumin đánh dấu ¹²⁵I-¹³¹I sau khi dùng liều lặp lại dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,005% mỗi ngày một lần trong 3 đến 5 ngày. Dòng chảy thoát qua màng bồ đào cùng mạc tăng đáng kể mà không có bất kỳ thay đổi nào trong việc sản xuất thủy dịch.

- Cơ chế tác dụng của timolol maleat chưa rõ ràng nhưng tác dụng chủ yếu có thể do giảm sản xuất thủy dịch, điều này đã được chứng minh bằng nghiên cứu fluorophotometry trên khỉ và người khỏe mạnh, và kiểm tra nhãn áp kỳ ở bệnh nhân glôcôm.

Tác dụng trên lưu lượng máu ở mắt

- Nhỏ lặp lại dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% vào mắt thờ 1 lần/ngày trong 28 ngày làm tăng đáng kể lưu lượng máu ở đĩa thị, được đo bằng phương pháp đếm laser.

- Nhỏ liều đơn dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% vào mắt người trưởng thành khỏe mạnh làm tăng đáng kể tốc độ lưu lượng máu trong động mạch võng mạc quanh gai thị và lưu lượng máu ở võng mạc quanh gai thị.

[ĐƯỢC ĐỘNG HỌC]

Sản phẩm này chứa tafluprost và timolol maleat. Tafluprost được chuyển hóa nhanh chóng thành dạng có hoạt tính là acid tafluprost sau khi nhỏ mắt.

Nồng độ trong huyết tương

Nhỏ 1 giọt sản phẩm này (1 lần mỗi ngày), 1 giọt dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày), 1 giọt dung dịch nhỏ mắt timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày), và phối hợp 1 giọt dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày)/1 giọt dung dịch nhỏ mắt timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày) vào cả hai mắt của 32 người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh trong 7 ngày và đo nồng độ trong huyết tương của timolol và chất chuyển hóa có hoạt tính của tafluprost là acid tafluprost.

C_{max} của acid tafluprost vào ngày đầu tiên và ngày thứ 7 khi dùng lặp lại sản phẩm này ở mức tương tự như khi dùng tafluprost đơn độc và dùng phối hợp tafluprost/timolol. C_{max} và AUC_{inf} của timolol vào ngày đầu tiên và ngày thứ 7 khi dùng lặp lại sản phẩm này ở mức tương tự như khi dùng timolol đơn độc và dùng phối hợp tafluprost/timolol.

Các thông số được động học khi dùng lặp lại sản phẩm này 1 lần mỗi ngày trong 7 ngày.

	Acid tafluprost	Timolol	
	C _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·giờ/mL)
Ngày 1	0,02480±0,00537	1,409±0,344	6,766±1,888
Ngày 7	0,02223±0,01267	1,293±0,551	6,449±2,774

(trung bình±độ lệch chuẩn)

Phân bố đến các mô mắt ở động vật

(Chuột cống)

Dải nồng độ của acid tafluprost và timolol trong thủy dịch sau khi nhỏ liều đơn sản phẩm này vào chuột cống tương tự như khi nhỏ phối hợp liều đơn dung dịch nhỏ mắt timolol 0,5% và dung dịch nhỏ mắt tafluprost 0,0015% cách nhau 5 phút.

Chuyển hóa và thải trừ

Acid tafluprost, chất chuyển hóa có hoạt tính được tạo thành nhanh chóng do thủy phân tafluprost sau khi nhỏ mắt, được chuyển hóa bằng beta-oxi hóa và sau đó bài tiết vào nước tiểu và mật, như vậy hầu hết lượng tafluprost đã dùng được thải trừ bằng cách chuyển hóa. Timolol được hấp thu sau khi nhỏ thuốc và được chuyển hóa bởi CYP2D6. Timolol chủ yếu được bài tiết vào nước tiểu nhưng khoảng 17% liều dùng được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu.

[DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG]

Độc tính nhãn cầu

Dung dịch nhỏ mắt TAPTIQOM-MD, dung dịch nhỏ mắt (tafluprost/timolol) 0,0045%/1,5%, dung dịch nhỏ mắt 0,0045%/0% và dung dịch nhỏ mắt 0%/1,5% được nhỏ tại chỗ vào mắt khi 2 lần mỗi ngày trong 13 tuần.

Không có phát hiện rõ ràng về độc tính được quan sát thấy trong suốt thời gian dùng thuốc mặc dù các thay đổi đậm màu mỏng mắt hơn liên quan đến tafluprost (chất tương tự PGF_{2α}) đã được quan sát thấy. Nhỏ mắt phối hợp tafluprost và timolol được dung nạp rất tốt tới nồng độ 0,0045%/1,5% (tafluprost/timolol), và mức nồng độ không gây độc tính được kết luận là 0,0045%/1,5% (tafluprost/timolol).

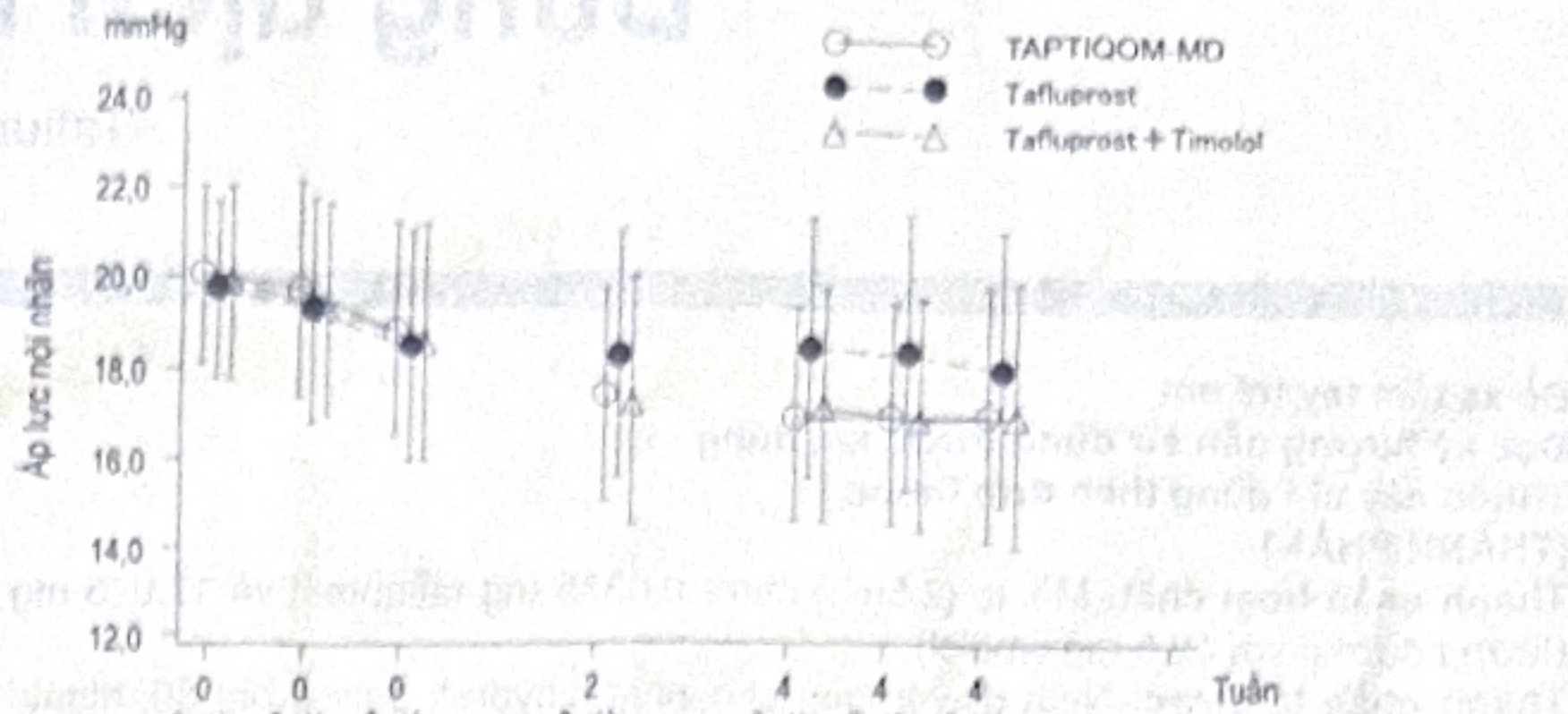
[HIỆU QUẢ LÂM SÀNG]

- Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng ở 487 bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp nguyên phát, dùng dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) (sau đây là nhóm Tafluprost) hoặc dùng đồng thời dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) và dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày) (sau đây là nhóm Dùng đồng thời) là thuốc đối chứng, sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) trong 4 tuần điều trị trước và nhỏ TAPTIQOM-MD (1 lần mỗi ngày) hoặc mỗi thuốc đối chứng theo cách thức mù đôi trong 4 tuần điều trị sau đó, sự vượt trội của TAPTIQOM-MD so với nhóm Tafluprost đã được xác nhận (p<0,001) (ANCOVA với đồng biến là áp lực nội nhãn ban đầu). TAPTIQOM-MD cũng được xác nhận không thua kém so với nhóm Dùng đồng thời trong việc hạ áp lực nội nhãn (Bảng 1 và Hình 1)

Bảng 1. So sánh áp lực nội nhãn trong ngày trung bình khi kết thúc điều trị (Tuần 4 hoặc ngày ngưng dùng thuốc) (mmHg)

	TAPTIQOM-MD (n=161)	Tafluprost (n=163)	Dùng đồng thời (n=163)
Áp lực nội nhãn trong ngày trung bình tại thời điểm ban đầu (bắt đầu quá trình điều trị)	19,6±2,0	19,2±2,1	19,3±2,2
Áp lực nội nhãn trong ngày trung bình khi kết thúc điều trị (Tuần 4 hoặc ngày ngưng dùng thuốc)	17,0±2,4	18,3±2,8	17,1±2,5
Thay đổi áp lực nội nhãn	-2,6±1,8	-0,9±1,7	-2,2±1,8
Khác biệt so với TAPTIQOM-MD [Khoảng tin cậy 95%]	-	-1,7 [-2,1 đến -1,3]	-0,3 [-0,7 đến 0,1]

(trung bình±độ lệch chuẩn)



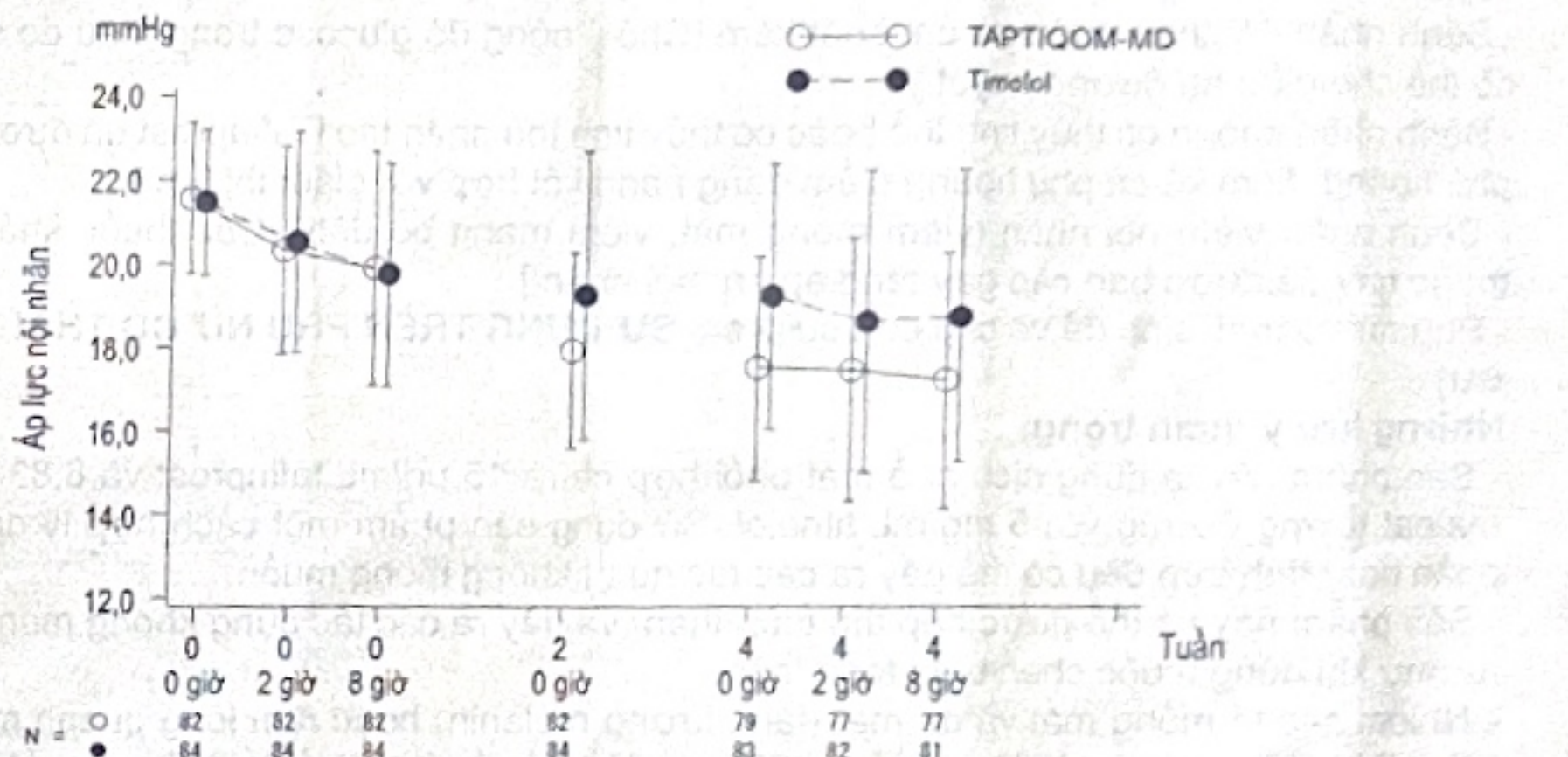
Hình 1. Quá trình thay đổi áp lực nội nhãn (trung bình±độ lệch chuẩn)

- Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng ở 166 bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp nguyên phát sử dụng dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày) (sau đây là nhóm Timolol) là thuốc đối chứng, sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày) trong 4 tuần điều trị trước và nhỏ TAPTIQOM-MD (1 lần mỗi ngày) hoặc thuốc đối chứng theo cách thức mù đôi trong 4 tuần điều trị sau đó, sự vượt trội của TAPTIQOM-MD so với nhóm Timolol đã được xác nhận (p<0,001) (ANCOVA với đồng biến là áp lực nội nhãn ban đầu) (Bảng 2 và Hình 2).

Bảng 2. So sánh Áp lực nội nhãn trong ngày trung bình khi kết thúc điều trị (Tuần 4 hoặc ngày ngưng dùng thuốc) (mmHg)

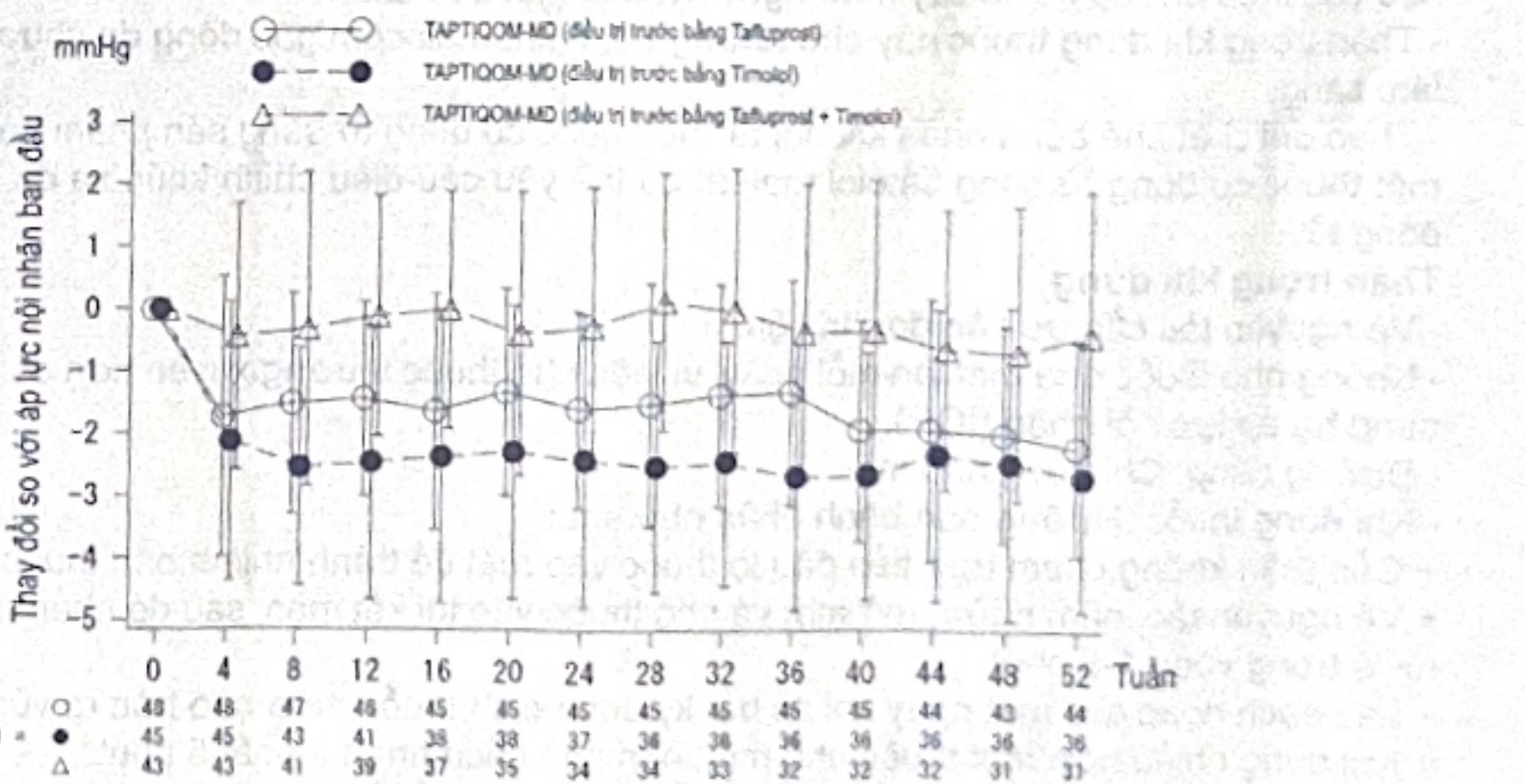
	TAPTIQOM-MD (n=82)	Timolol (n=84)
Áp lực nội nhãn trong ngày trung bình tại thời điểm ban đầu (bắt đầu quá trình điều trị)	20,8±2,1	20,7±2,1
Áp lực nội nhãn trong ngày trung bình khi kết thúc điều trị (Tuần 4 hoặc ngày ngưng dùng thuốc)	17,5±2,7	19,0±3,3
Thay đổi áp lực nội nhãn	-3,2±2,1	-1,7±2,1
Khác biệt so với TAPTIQOM-MD [Khoảng tin cậy 95%]	-	-1,5 [-2,2 đến -0,9]

(trung bình±độ lệch chuẩn)



Hình 2. Quá trình thay đổi áp lực nội nhãn (trung bình±độ lệch chuẩn)

- Trong một nghiên cứu dùng thuốc dài hạn ở 136 bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát kể cả glôcôm có nhãn áp bình thường hoặc tăng nhãn áp, TAPTIQOM-MD được nhỏ trong 52 tuần điều trị sau 4 tuần điều trị trước dùng dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày), dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày) hoặc dùng phối hợp dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) và dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày). Trong trường hợp đối từ dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) và dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày), áp lực nội nhãn thay đổi có ý nghĩa thống kê so với giá trị ban đầu (tuần 0) ở tất cả các thời điểm đánh giá (p<0,001). Trong trường hợp đối từ sử dụng đồng thời dung dịch nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% (1 lần mỗi ngày) và dung dịch nhỏ mắt Timolol 0,5% (2 lần mỗi ngày), không quan sát thấy thay đổi rõ rệt áp lực nội nhãn trong thời gian điều trị so với giá trị ban đầu (tuần 0), và áp lực nội nhãn giữ ổn định trong 52 tuần (hình 3).



Hình 3. Thay đổi áp lực nội nhãn từ giá trị ban đầu (tuần 0) (trung bình±độ lệch chuẩn)

- Trong một nghiên cứu quan sát hậu mãi tiến cứu diễn ra gần 2 năm (hơn 1 năm) 439 bệnh nhân glôcôm đã được nghiên cứu. Các bệnh nhân này bao gồm bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát (POAG) (158 bệnh nhân), glôcôm có nhãn áp bình thường (NTG) (199 bệnh nhân), glôcôm góc đóng nguyên phát (PACG) (22 bệnh nhân), các loại glôcôm khác (25 bệnh nhân) và tăng nhãn áp (35 bệnh nhân). Ở 410 bệnh nhân với số liệu trước và sau điều trị, áp lực nội nhãn trung bình ban đầu là 17,5±5,0 mmHg, và giảm rõ rệt sau 1, 2 và 3 tháng (tất cả p<0,05, t-test cặp đôi). Áp lực nội nhãn giảm rõ rệt ở các bệnh nhân đối sang dùng TAPTIQOM-MD từ cả đơn trị liệu dùng prostaglandin hoặc đơn trị liệu dùng thuốc chẹn beta. Áp lực nội nhãn cũng giảm rõ rệt ở những bệnh nhân đối từ phối hợp định liều prostaglandin/timolol. TAPTIQOM-MD làm giảm rõ rệt áp lực nội nhãn ở những bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát, glôcôm có nhãn áp bình thường và tăng nhãn áp và cũng có xu hướng làm giảm áp lực nội nhãn ở những bệnh nhân glôcôm góc đóng nguyên phát.

[QUY CÁCH ĐÓNG GÓI]

Hộp 1 lọ 2,5 mL

[BẢO QUẢN]

Bảo quản không quá 25°C và tránh ánh sáng.

[HẠN DÙNG]

- 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- Sử dụng trong vòng 1 tháng sau khi mở nắp.

[TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG]

Tiêu chuẩn cơ sở

[CƠ SỞ SẢN XUẤT]

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Sản xuất tại:

Nhà máy Shiga: 348-3, Aza-suwa, Oaza-shide, Taga-cho, Inukami-gun, Shiga, Nhật Bản

Đóng gói và xuất xưởng lô tại:

Nhà máy Noto: 2-14, Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Nhật Bản