

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

TĐ/BS ngày 16. tháng 10. năm 2017
(theo công văn 16725./QLD-DK)

**BẢNG TÓM TẮT THAY ĐỔI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
AZARGA**

Brinzolamid 10 mg/mL và Timolol (dưới dạng timolol maleat) 5 mg/mL

★Hỗn dịch nhỏ mắt



Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật	Lí do thay đổi
<p>Rx</p> <p>AZARGA*</p> <p>Brinzolamid 10 mg/mL và timolol (dưới dạng timolol maleat) 5 mg/mL</p> <p>Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng</p> <p>THUỐC BÁN THEO ĐƠN</p>	<p>Rx</p> <p>AZARGA*</p> <p><i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Thuốc bán theo đơn. Brinzolamid 10 mg/mL và timolol (dưới dạng timolol maleat) 5 mg/mL Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng</i></p> <p>THUỐC BÁN THEO ĐƠN</p>	
<p>THÀNH PHẦN</p> <p><u>Hoạt chất:</u> Mỗi 1 ml hỗn dịch chứa: brinzolamid 10 mg và timolol maleat 6,8 mg tương đương timolol 5 mg.</p>	<p>THÀNH PHẦN</p> <p><u>Hoạt chất:</u> Mỗi 1 ml hỗn dịch chứa: Bbrinzolamid 10 mg và Ttimolol maleat 6,8 mg tương đương Ttimolol 5 mg.</p>	

<p><u>Tá dược:</u></p> <p><i>Chất bảo quản:</i> benzalkonium clorid 0,1 mg/ml.</p> <p>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.</p>	<p><u>Tá dược:</u></p> <p><i>Chất bảo quản:</i> Benzalkonium clorid 0,1 mg/ml.</p> <p>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.</p>	
<p>DẠNG BÀO CHẾ</p> <p>Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng.</p> <p>Hỗn dịch đồng nhất màu trắng đến trắng ngà.</p>	<p>DẠNG BÀO CHẾ</p> <p>Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng.</p> <p>Hỗn dịch vô trùng, đồng nhất màu trắng đến trắng ngà.</p>	
<p>LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG</p> <p><i>th</i></p> <p>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 ấn 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.</p> <p>Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc nên được dùng cách nhau ít nhất 5 phút.</p>	<p>LIỀU DÙNG LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG</p> <p>Liều dùng</p> <p>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 ấn 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.</p> <p>Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc nên được dùng cách nhau ít nhất 5 phút.</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT. Cập nhật theo CCDS (Company Core Data Sheet)</p>

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 để 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.

Bệnh nhân nhi

.....

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận

.....

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*”).

.....

Cách dùng

.....

~~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 để 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.~~

Bệnh nhân nhi

....

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận

.....

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** “*Chống chỉ định*”).

.....

Cách dùng

.....

<p>Sau khi mở nắp, nếu vòng gắn đảm bảo bị rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.</p>	<p>Sau khi mở nắp, nếu vòng gắn đảm bảo bị rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.</p> <p>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.</p> <p>Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc nên được dùng cách nhau ít nhất 5 phút.</p> <p>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.</p> <p>Khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZAGA để 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.</p>	
<p>CHÓNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>.....</p> <p>Nhiễm toan tăng chlorid máu.</p>	<p>CHÓNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>.....</p> <ul style="list-style-type: none"> Nhiễm toan tăng chlorid máu. 	
<p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG</p>	<p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG TRỌNG KHI SỬ DỤNG</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT.</p>

<p>Thận trọng chung</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 đái tháo đường hoặc bệnh loạn dưỡng giác mạc). <p>Rối loạn tim</p> <ul style="list-style-type: none"> Nên đánh giá cẩn trọng việc điều trị với các thuốc chẹn 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. <p>....</p> <p>Hạ đường huyết/bệnh tiểu đường</p> <ul style="list-style-type: none"> Thận trọng khi dùng các thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh tiểu đường không ổn định do các thuốc chẹn beta có thể che dấu các dấu hiệu và triệu chứng 	<p>Thận trọng chung</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Rối loạn tim</p> <ul style="list-style-type: none"> Nên đánh giá cẩn trọng việc điều trị với các thuốc chẹn beta 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 không mong muốn. <p>....</p> <p>Hạ đường huyết/bệnh tiểu đái tháo đường</p> <ul style="list-style-type: none"> Thận trọng khi dùng các thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh tiểu đái tháo đường không 	<p>Cập nhật theo CCDS</p> <p>Tài liệu tham khảo [1]</p> <p>Dịch lại cho sát nghĩa</p>
---	---	---

<p>của hạ đường huyết cấp tính.</p> <p>....</p> <p>Các thuốc ức chế beta khác</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>.....</p> <p>Tác dụng trên mắt</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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 	<p>ổn định do các thuốc chẹn beta có thể che dấu các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.</p> <p>....</p> <p>Các thuốc ức chế beta khác</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 THUỐC). <p>.....</p> <p>Tác dụng trên mắt</p> <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân glôcôm góc hẹpđóng và không được khuyến cáo sử dụng cho đối tượng bệnh nhân này. <p>....</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>Dịch lại cho sát nghĩa</p>
---	---	-------------------------------

<p>hường đến khả năng hydrat hoá của giác mạc và đeo kính áp tròng 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 đái tháo đường hoặc bị teo giác mạc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzakonium 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 nhiễm độc. Vì hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa benzakonium clorid, cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài. <p>....</p>	<p>thể ảnh hưởng đến khả năng hydrat hoá của giác mạc và đeo kính áp tròng 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 đái tháo đường hoặc bị loạn dưỡngteo giác mạc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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. <p>.....</p>	<p>Dịch lại cho sát nghĩa</p>
<p>TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p>....</p>	<p>TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC THUỐC</p> <p>....</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT.</p>
<p>KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Thai kỳ <i>th</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>PHỤ NỮ CÓ THAI, KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN</p> <p>Phụ nữ có thai</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. Chưa đủ dữ liệu về việc sử dụng thuốc mắt brinzolamid và timolol cho phụ nữ mang thai. Sử dụng 	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT. Cập nhật theo CCDS TLTK [2]</p>

nhưng cho thấy nguy cơ thai chậm phát triển trong tử 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 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 nữ nhi trong suốt những ngày đầu mới sinh.

Phụ nữ cho con bú

....

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

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. ~~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 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 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 nữ nhi trong suốt những ngày đầu mới sinh.

Phụ nữ cho con bú

.....

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 kỳ ảnh hưởng của brinzolamid hoặc timolol lên khả năng

<p>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.</p>	<p>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.</p>	
<p>ẢNH HƯỞNG TỚI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC</p> <p>....</p> <p>Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện những công việc cần sự tinh táo tinh thần và/hoặc cần sự phối hợp về thể chất ở người cao tuổi.</p>	<p>ẢNH HƯỞNG TỚI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC CỦA THUỐC ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC</p> <p>.....</p> <p>Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện những công việc cần sự tinh táo tinh thần và/hoặc cần sự phối hợp về thể chất. ở người cao tuổi.</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT. Cập nhật theo CCDS</p>
<p>TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN</p> <p><i>Tóm tắt về tính an toàn của thuốc</i></p> <p>.....</p> <p><i>Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn</i></p> <p>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 như sau: 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.</p>	<p>TÁC DỤNG PHẢN ỨNG BẤT LỢI KHÔNG MONG MUỐN</p> <p><i>Tóm tắt về tính an toàn của thuốc</i></p> <p>.....</p> <p><i>Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn phản ứng bất lợi</i></p> <p>Các tác dụng phản ứng bất lợi 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 như sau: rất thường gặp phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp 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 phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT. Cập nhật theo CCDS</p>

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

Nhóm cơ quan trong cơ thể	Tác dụng không mong muốn (thuật ngữ của MedDRA (phiên bản 18.015.1))
Rối loạn máu và hệ	<i>Ít gặp:</i> giảm số lượng bạch cầu
Rối loạn tâm thần	<i>Không phổ biến</i> <i>Hiếm gặp:</i> mất ngủ
Rối loạn thần kinh	<i>Thường gặp</i> <i>Phổ biến:</i> chứng loạn vị
Rối loạn mắt	<i>Thường gặp</i> <i>Phổ biến:</i> viêm giác mạc chấm, nhìn mờ, đau mắt, kích ứng mắt <i>Ít gặp</i> <i>Không phổ biến:</i> trợt giác mạc, viêm giác mạc chấm, viêm giác mạc, chứng sợ ánh sáng, khô mắt, giác mạc bắt màu thuốc nhuộm, ngứa mắt, cảm giác bất thường ở mắt, tăng tiết nước mắt, tiết gỉ mắt, xung huyết mắt, xung huyết củng mạc, viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng, rối loạn giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, xung huyết kết mạc, rìa mí mắt khô cứng, môi mắt, cảm giác bất thường ở mắt, viêm ngứa mí mắt, viêm bờ mi dị ứng,

<p>Mô tả một số phản ứng bất lợi</p>		<p>ban đỏ ở mí mắt</p> <p><i>Hiếm gặp:</i> Trợt giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, chóng sợ ánh sáng, tăng tiết nước mắt, sung huyết củng mạc, ban đỏ ở mí mắt, rìa mí mắt khô cứng</p>
	Rối loạn tim	<i>Thường gặp:</i> giảm nhịp tim
	Rối loạn mạch	<i>Ít gặp</i> Không phổ biến: tụt huyết áp
	Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	<i>Ít gặp</i> Không phổ biến: bệnh phổi tắc nghẽn phổi mãn mạn tính, đau ở hầu họng, chảy mũi , 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 liken phẳng
	Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	<i>Ít gặp:</i> cảm giác khó chịu
<p>Mô tả một số phản ứng bất lợi</p> <p>....</p>		


.....

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 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 tác dụng~~ **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	Ù tai
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, 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

<p>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:</p>		Da và các tổ chức dưới da	Rụng tóc, ban đỏ phát ban, ngứa da
		Rối loạn cơ và các mô liên kết	Đau cơ
		Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Đau ngực, mệt mỏi
	<p>Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chứa brinzolamid và timolol (dưới dạng timolol maleat). Các phản ứng 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:</p>		
		Brinzolamid 10mg/ml	Timolol 5mg/ml
Phân loại hệ thống cơ quan	<p><i>Thuật ngữ theo MedDRA</i> </p>		
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		
		Nhiễm trùng và xâm nhiễm	Vviêm mũi họng, viêm hầu họng, viêm mũi, viêm xoang
		Máu và hệ thống bạch huyết	Ggiảm số lượng hồng cầu, tăng clorid trong máu
		Hệ miễn dịch	Qquá mẫn

Hệ miễn dịch	quá mẫn		Chuyển hoá và dinh dưỡng		Hạ đường huyết	
Chuyển hoá và dinh dưỡng		hạ đường huyết	Tâm thần	Lãnh đạm, trầm cảm, cảm giác trầm uất, suy giảm tình dục, ác mộng, căng thẳng	Trầm cảm	
Tâm thần	lãnh đạm, trầm cảm, cảm giác trầm uất, suy giảm tình 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 yếu cơ , run, đau đầu, cảm giác khác thường , giảm cảm giác, mất vị giác run	Thiếu máu não, tai biến mạch não, ngất, đau đầu, hoa mắt	
Hệ thống thần kinh	buồn ngủ, mất chức năng vận động, chứng quên, giảm trí nhớ, hoa mắt, yếu cơ, run, đau đầu, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, run	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, lắng đọng tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết	Viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt	
Mắt	viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, viêm tuyến Meibomius, tăng nhãn áp, lắng đọng tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết	viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt				

	mạch, nhìn đôi, nhìn nhoè, loá mắt, giảm thị lực, khó chịu ở mắt, khô giác- kết mạc, mắt cảm giác ở mắt, hình thành sắc tố ở màng cứng, u nang dưới kết mạc, rối loạn thị giác, sung nề ở mắt, dị ứng mắt, rụng lông mày, bệnh ở mí mắt, phù mí mắt			tăng nhãn áp, lằng đong tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc , nhìn đôi, nhìn nhoè, –loá mắt, giảm thị lực, mộng thịt , khó chịu ở mắt, khô giác- kết mạc, mắt cảm giác ở mắt, hình thành sắc tố ở màng cứng, u nang dưới kết mạc, rối loạn thị giác, sung nề ở mắt, dị ứng mắt, rụng lông mày, bệnh ở mí mắt, phù mí mắt		
Tai và tai trong	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 nhau, tăng nhịp tim	đau tim, suy tim, loạn nhịp tim, nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp tim, đánh trống ngực				
Mạch	tăng áp lực máu, tăng huyết áp	hạ huyết áp				
				Tai và mê đạo tai trong	Ù tai, hoa mắt chóng mặt	
				Tim	S suy tim-hô hấp, cơn đau thắt ngực ngực , chậm nhịp tim, nhịp tim không đều, loạn nhịp tim, đánh trống ngực,	Đ đau tim, suy tim, loạn nhịp tim, nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp tim, đánh trống ngực


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			nhịp tim nhanh, tăng nhịp tim		
			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 đi ngoài 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						
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					
			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 đến ngoài nhiều lần , rối loạn tiêu hoá, giảm cảm giác ở miệng, cảm giác khác thường ở miệng, chướng bụng	Tiêu chảy, buồn nôn	


Hệ cơ xương và tổ chức liên kết	đau lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau ở các chi		Gan- mật	X ét nghiệm chức năng gan bất thường	
Thận và tiết niệu	đau thận, đái dầm		Da và các tổ chức dưới da	M mày đay, ban ở chân tay, phát ban, ngứa cả người, rụng tóc, căng da, viêm da, ban đỏ	R ụng tóc, phát ban
Hệ sinh sản và vú	mất chức năng cương dương		Hệ cơ xương và tổ chức các mô liên kết	Đ au lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau đầu chi ở các chi	
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, lằng đọng thuốc	suy nhược, đau ngực	Thận và tiết niệu	Đ au thận, đái dầm	
Tồn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	dị vật ở mắt		Hệ sinh sản và vú	R ối loạn m ất chức năng cương dương	
			Toàn thân và tại vị trí dùng đưa	Đ au, 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	S uy nhược, đau ngực
			Tồn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	D ị 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.

	<i>Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</i>	
QUÁ LIỀU 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 thâm tách máu.	QUÁ LIỀU 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 locthâm tách máu.	
CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ Dược lực học Nhóm dược lý điều trị: Thuốc điều trị glôcôm và co đồng tử. Mã ATC: S01ED51 <u>Cơ chế tác dụng</u> 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.	CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC Nhóm dược lý điều trị : Thuốc điều trị glôcôm và co đồng tử. Mã ATC: S01ED51 <u>Cơ chế tác dụng</u> 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-enzyme này có chủ yếu ở mắt.	Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT. Cập nhật theo CCDS

<p>.....</p> <p><u>Tác dụng dược lực</u></p> <p><i>Các tác dụng lâm sàng:</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>.....</p> <p><u>Tác dụng dược lực</u></p> <p>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%.</p> <p><i>Các tác dụng lâm sàng:</i></p> <p>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 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.</p> <p>Trong một nghiên cứu lâm sàng 6 tháng có đối chứng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp với é áp lực nội nhãn trung bình 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</p>	<p>TLTK [3]</p> <p>Dịch lại cho sát nghĩa</p>
---	---	---

<p>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.</p> <p>....</p> <p><u>Chuyển hóa</u></p> <p>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 <i>in vitro</i> cytochrome P450 isozyme 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.</p> <p><u>Sự bài tiết/thải trừ</u></p> <p>¹⁴C brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân với số lượng tương đương, 32% và 29% tương ứng.</p> <p>.....</p> <p>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</p>	<p>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 hồnghông cầu và các mô CA dẫn tới thuốc có nồng độ thấp trong huyết tương.</p> <p>....</p> <p><u>Chuyển hóa</u></p> <p>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 <i>in vitro</i> <i>in vitro</i> cytochrome P450 isozyme 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.</p> <p><u>Sự bài tiết/thải trừ</u> </p> <p>¹⁴C brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu và phân với tỷ lệ số lượng tương đương, 32% và 29% tương ứng.</p> <p>....</p> <p>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</p>	<p>Dịch lại cho sát nghĩa</p>
--	--	-------------------------------

<p>đối với brinzolamid, Ndesethyl brinzolamid hoặc timolol, khi phân tích giới tính.</p> <p>....</p>	<p>đối với brinzolamid, Ndesethyl brinzolamid hoặc timolol, khi phân tích theo giới tính.</p> <p>.....</p>	
<p>Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng</p> <p>Dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện nguy hiểm 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.</p>	<p>ĐỮ LIỆU AN TOÀN THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG</p> <p>Dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện độc hại nguy hiểm 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.</p>	
	<p>TÍNH TƯƠNG KỊ</p> <p>Không áp dụng.</p> <p></p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT.</p>
<p>HẠN DÙNG</p> <p>24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.</p>	<p>HẠN DÙNG</p> <p>24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.</p> <p>Không sử dụng thuốc sau khi mở lọ 4 tuần.</p>	<p>Thay đổi cách viết</p>
<p>BẢO QUẢN</p> <p>Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30°C.</p>	<p>ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN</p> <p>Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dướikhông quá 30°C.</p>	<p>Thay đổi cách viết</p>

<p>Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn.</p> <p>Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.</p>	<p>Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn.</p> <p>Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.</p>	
<p>THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC</p> <p>ĐỂ XA TÀM TAY VÀ TÀM NHÌN CỦA TRẺ EM</p> <p>ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ</p>	<p>THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC</p> <p>ĐỂ XA TÀM TAY VÀ TÀM NHÌN CỦA TRẺ EM</p> <p>ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG</p> <p>NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ</p>	
<p>SẢN XUẤT BỞI</p> <p>S.A. Alcon - Couvreur N.V.</p> <p>Rijksweg 14, 2870 Puurs,</p> <p>Belgium (Bi).</p> 	<p>CƠ SỞ SẢN XUẤT BỞI</p> <p>S.A. Alcon - Couvreur N.V.</p> <p>Rijksweg 14, 2870 Puurs,</p> <p>Belgium (Bi).</p> 	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT.</p>
<p>Dựa trên CCDS_v2.0 ngày 01-05-2013 và CCSI_v4.0 ngày 28-02-2013</p> <p>AZASUS 0915-2.0/010513</p>	<p>NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG</p> <p>Phiên bản CCDS TDOC-0016184 V3.0</p> <p>Ngày phê duyệt bởi Bộ Y tế : xx/xx/xxxx</p> <p>Dựa trên CCDS_v2.0 ngày 01-05-2013 và CCSI_v4.0 ngày 28-02-2013</p> <p>AZASUS 0915-2.0/010513</p>	<p>Cập nhật theo thông tư nhân 06/2016/TT-BYT.</p> <p>Cập nhật theo CCDS</p>

* một nhãn hiệu thương mại của Novartis

© 2015 Novartis

* nhãn hiệu thương mại của Novartis

© ~~xxxx~~2015 Novartis

Ghi chú:

Phần chữ đỏ gạch ngang: phần trong tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt bị bỏ đi để cập nhật theo tờ hướng dẫn sử dụng mới.

Phần chữ đỏ: phần thêm vào trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/BS ngày 07 tháng 9 năm 2016
(theo công văn 1739/TĐ-HUON)

**Bảng so sánh nội dung thay đổi giữa tờ hướng dẫn sử dụng hiện tại và tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến của
hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng AZARGA.**



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG HIỆN TẠI	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN	GHI CHÚ
<p>AZARGA[®] Hỗn dịch nhỏ mắt brinzolamide 10mg/ml + Timolol 5 mg/ml</p>	<p>Rx</p> <p>AZARGA* Brinzolamid 10 mg/mL và timolol (dưới dạng timolol maleat) 5 mg/mL Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng</p> <p>THUỐC BÁN THEO ĐƠN</p>	
<p>Thành phần: 1ml hỗn dịch chứa 10mg brinzolamide và 5mg timolol (dưới dạng timolol maleate)</p> <p>Tá dược: benzalkonium chloride, mannitol, carbomer 974P, tyloxapol, disodium edetate, sodium chloride, hydrochloric acid và/hoặc sodium hydroxide (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.</p>	<p>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 hydrochloric (để điều chỉnh pH), và nước tinh khiết.</p>	
	<p>DẠNG BẢO CHẾ Hỗn dịch nhỏ mắt vô trùng. Hỗn dịch đồng nhất màu trắng đến trắng ngà.</p>	
<p>Đặc tính dược lý Đặc tính dược lực học Nhóm dược trị liệu: Chế phẩm điều trị glôcôm và co đồng tử. Mã ATC: S01ED51 Cơ chế tác dụng Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] có hai thành phần hoạt chất: brinzolamide và timolol maleate. Hai thành phần này làm giảm áp lực nội nhãn bị tăng chủ yếu bằng cách giảm bài tiết thủy dịch, tuy nhiên bằng những cơ chế khác nhau. Tác dụng</p>	<p>CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ Dược lực học Nhóm dược lý điều trị: 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 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</p>	<p>Nội dung về cơ bản không thay đổi, chỉ thay đổi cách diễn đạt các từ, cụm từ cho phù hợp hơn.</p>

kết hợp của hai thành phần này sẽ làm hạ nhãn áp tốt hơn khi chỉ dùng một trong hai thành phần đơn độc.

Brinzolamide là một chất ức chế mạnh carbonic anhydrase II ở người (CA-II), isozym này có chủ yếu ở mắt.

Sự ức chế carbonic anhydrase ở tua mi ở mắt sẽ làm giảm tiết thủy dịch, làm chậm sự tạo thành ion bicarbonate nhờ đó làm giảm vận chuyển natri và thủy dịch.

Timolol là một chất chẹn thụ thể beta không chọn lọc và không có hoạt tính phó giao cảm nội tại, ức chế tim trực tiếp hay tác dụng làm bền vững màng. Các nghiên cứu đo áp lực trong mắt và huỳnh quang hình ảnh ở người cho thấy có thể tác dụng chủ yếu của thuốc liên quan đến giảm hình thành thủy dịch và làm tăng nhẹ lưu lượng chảy ra.

Tác dụng dược lực

Các tác dụng lâm sàng:

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tháng ở bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp, mà theo các nhà nghiên cứu là cần điều trị phối hợp, có áp lực nội nhãn ban đầu từ 25 đến 27mmHg, áp lực nội nhãn trung bình giảm được khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® hai lần một ngày từ 7 đến 9mmHg. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® không thua kém gì so với dorzolamide 20mg/ml + timolol 5mg/ml đã được chứng minh trong tất cả các lần tái khám của bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 6 tháng trên bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp có áp lực nội nhãn ban đầu từ 25 đến 27mmHg, áp lực nội nhãn trung bình giảm được khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® hai lần một ngày từ 7 đến 9mmHg và nhiều hơn tới 3mmHg so với brinzolamide 10mg/ml nhỏ 2 lần một ngày và nhiều hơn tới 2mmHg so với timolol 5mg/ml nhỏ mắt hai lần một ngày. Sự giảm áp lực nội nhãn có ý nghĩa thống kê so với dùng brinzolamide hoặc timolol đơn độc được khẳng định qua tất cả

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 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

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

<p>các lần tái khám của bệnh nhân.</p> <p>Trong ba nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, cảm giác khó chịu ở mắt gặp sau khi nhỏ hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] thấp hơn đáng kể so với dorzolamide 20mg/ml + timolol 5mg/ml.</p>	<p>thời điểm tại tất cả các lần thăm khám.</p> <p>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.</p>	
<p>Đặc tính dược động học</p> <p>Hấp thu</p> <p>Sau khi nhỏ mắt, brinzolamide và timolol thấm qua giác mạc, vào vòng tuần hoàn chung. Trong một nghiên cứu dược động học, người khoẻ mạnh dùng brinzolamide uống (1mg) hai lần một ngày trong 2 tuần để làm giảm thời gian đạt tới trạng thái cân bằng trước khi bắt đầu sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®]. Sau 13 tuần dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] hai lần một ngày, nồng độ brinzolamide trong 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, chứng tỏ trạng thái cân bằng của brinzolamide trong hồng cầu được duy trì.</p> <p>Ở trạng thái cân bằng sau khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®], C_{max} và $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ trong huyết tương của timolol thấp hơn 27% và 28% (C_{max} $0.824 \pm 0.453 \text{ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ $4.71 \pm 4.29 \text{ng.h/ml}$) so sánh với khi dùng timolol 5mg/ml (C_{max} $1.13 \pm 0.494 \text{ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ $6.58 \pm 3.18 \text{ng.h/ml}$). Mức độ giảm phơi nhiễm toàn thân với timolol khi sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] không có ý nghĩa trên lâm sàng. Sau khi dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®], C_{max} trung bình của timolol đạt được sau 0.79 ± 0.45 giờ</p> <p>Phân bố</p> <p>Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của brinzolamide ở mức trung bình, khoảng 60%. Brinzolamide 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 hồng cầu, gắn chủ yếu với CA-I. Ái lực của</p>	<p>Dược động học</p> <p>Hấp thu</p> <p>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 dược động học, người khoẻ 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 trong hồng cầu tại khoảng $20 \mu\text{M}$). Sau khi dùng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA, C_{max} trung bình của timolol trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 0.824ng/mL và T_{max} là 0,79 giờ.</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Phân bố</p> <p>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 cũng tích lũy trong tế bào hồng cầu, gắn chủ yếu với CA-I. Ái</p>	<p>Có cập nhật nội dung theo thông tin an toàn mới.</p>

brinzolamide và chất chuyển hoá với CA hồng cầu và các mô khiến thuốc có nồng độ thấp trong huyết tương.

Các số liệu về phân bố trong mô mắt ở trên tỏ cho thấy timolol có thể đo được trong thủy dịch tới 48 giờ sau khi dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®. Ở trạng thái cân bằng, timolol được phát hiện thấy trong huyết tương người tới 12 giờ sau khi nhỏ hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®.

Chuyển hoá

Con đường chuyển hoá của brinzolamide liên quan đến N-dealkylation, O-dealkylation và oxy hoá của vị trí N-propyl. Chất chuyển hoá chính của brinzolamide ở người là N-desethyl, chất này cũng liên kết với CA-I khi có mặt brinzolamide và cũng tích lũy trong tế bào hồng cầu. Các nghiên cứu *invitro* cho thấy chuyển hoá của brinzolamide liên quan chủ yếu đến CYP3A4 và ít nhất là 4 isozym nữa (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9).

Timolol được chuyển hoá theo 2 đường. Một đường tạo ra chuỗi ethanolamine trên vòng thiadiazole và đường còn lại tạo ra chuỗi ethanolic trên morpholine nitrogen và một chuỗi thứ hai tương tự với nhóm carbonyl gắn vào nitrogen. Timolol chuyển hoá chủ yếu nhờ CYP2D6.

Thải trừ

Brinzolamide được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 60%). Khoảng 20% liều thải trừ qua nước tiểu là chất chuyển hoá. Brinzolamide và N-desethyl brinzolamide 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 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 thuốc

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 *invitro* cytochrome P450 isozyme 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 ethanolamine 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

<p>nhỏ mắt AZARGA® khoảng 8 giờ.</p>	<p>dịch nhỏ mắt AZARGA là 4,8 giờ.</p> <p>Nhóm đối tượng và tình trạng sức khỏe đặc biệt</p> <p>Trẻ em: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được đánh giá ở bệnh nhi.</p> <p>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.</p> <p>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 giới tính.</p> <p>Chủng tộc: Không có sự khác biệt về an toàn và hiệu quả điều trị do yếu tố chủng tộc với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA.</p> <p>Bệnh nhân suy gan: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân mắc bệnh gan.</p> <p>Bệnh nhân suy thận: Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận.</p> <p>Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng</p> <p>Dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện nguy hiểm 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.</p>	
<p>Trình bày: Hộp chứa 1 lọ thuốc 5 ml.</p>	<p>QUY CÁCH ĐÓNG GÓI</p> <p>Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER* chứa 5 ml hỗn dịch.</p>	
<p>Chỉ định điều trị</p> <p>Giảm áp lực nội nhãn ở người trưởng thành bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp mà đơn trị liệu không hạ nhãn áp có hiệu quả.</p>	<p>CHỈ ĐỊNH</p> <p>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.</p>	
<p>Liều lượng và cách dùng</p> <p>Sử dụng ở người lớn (kể cả người cao tuổi)</p> <p>Nhỏ một giọt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® vào túi kết mạc của</p>	<p>LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG</p> <p>Nhỏ 1 giọt hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA vào túi kết mạc của mắt</p>	<p>Nội dung về cơ bản không thay đổi, chỉ thay đổi cách diễn đạt các từ,</p>

mắt bị bệnh, hai lần mỗi ngày.

Sau khi nhỏ mắt bệnh nhân nên nhẹ nhàng khép mí mắt lại và ấn chặn ống mũi - lệ. Cách này sẽ làm giảm hấp thu toàn thân của thuốc từ mắt và làm giảm tác dụng không mong muốn toàn thân.

Trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc nhỏ mắt khác, hai thuốc cần được nhỏ cách nhau ít nhất là 5 phút.

Nếu quên nhỏ thuốc một lần nào đó, bệnh nhân nên tiếp tục dùng liều tiếp theo đúng chỉ dẫn về liều dùng. Không được nhỏ quá một giọt mỗi 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 được thay thế, và bắt đầu dùng AZARGA[®] vào ngày tiếp sau.

Sử dụng ở trẻ em

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu thông tin về độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận

Chưa có nghiên cứu nào của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] hoặc của dung dịch thuốc nhỏ mắt timolol 5mg/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 chlorid máu. Vì brinzolamide và các chất chuyển hoá chính của nó thải trừ chủ yếu qua thận, hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] chống chỉ định dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (xem phần « chống chỉ định »)

bị bệnh hai lần mỗi ngày.

Sau khi nhỏ mắt bệnh nhân nên ấn 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 được 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.

cụm từ cho phù hợp hơn.

Tách riêng thông tin của đối tượng “Bệnh nhân cao tuổi”

<p>Cách dùng : Nhỏ mắt</p> <p>Lắc kỹ lọ thuốc trước khi nhỏ mắt. Để tránh tạt nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và hỗn dịch thuốc, không được để đầu nhỏ thuốc của lọ thuốc tiếp xúc với mí mắt, vùng xung quanh mắt hoặc bất cứ vật nào. Đóng chặt lọ thuốc sau khi dùng.</p>	<p>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.</p> <p>Sau khi mở nắp, nếu vòng gắn đảm bảo bị rời ra, cần tháo bỏ nó đi trước khi dùng thuốc.</p>	<p>Thêm thông tin liên quan đến hướng dẫn cách dùng thuốc cho bệnh nhân.</p>
<p>Chống chỉ định</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quá mẫn cảm với các thành phần hoạt chất hoặc tá dược của chế phẩm. - Hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, hoặc có bệnh tắc nghẽn đường thở mãn tính nặng. - Chậm nhịp xoang, nghẽn nhĩ thất độ hai hoặc độ ba và suy tim nặng hoặc sốc do tim. - Viêm mũi dị ứng nặng và phế quản đáp ứng quá mức, quá mẫn cảm với các thuốc chẹn beta khác. - Nhiễm toan tăng chlorid máu - Suy thận nặng - Quá mẫn cảm với sulphonamid 	<p>CHỐNG CHỈ ĐỊNH</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Nhịp chậm xoang, hội chứng nút xoang, block xoang nhĩ, block nhĩ thất độ hai hoặc ba, suy tim rờ rệt hoặc sốc 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 chlorid máu 	<p>Các nội dung được sắp xếp lại cho phù hợp.</p>
<p>Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng</p> <p>Tác dụng toàn thân Cũng giống như các thuốc dùng trong nhãn khoa khác, brinzolamid và timolol đều hấp thu toàn thân. Do trong thành phần chế phẩm có một thuốc tác động trên thụ thể beta là timolol, các tác dụng không mong muốn trên tim mạch, phổi và các thuốc chẹn beta adrenergic dùng toàn thân khác có thể xảy ra khi dùng thuốc này.</p>	<p>CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG</p> <p>Thận trọng chung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Thứ tự các đoạn được sắp xếp lại cho phù hợp và cập nhật nội dung theo các thông tin an toàn mới</p>

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® chứa brinzolamide là một dẫn chất sulfonamide. Các tác dụng không mong muốn được cho là xảy ra do dùng các sulfonamide đường toàn thân cũng có thể xảy ra khi nhỏ mắt các thuốc này.


Rối loạn cân bằng acid- base đã được báo cáo khi uống các thuốc ức chế carbonic anhydrase. Nếu xuất hiện quá mẫn hoặc dấu hiệu của các phản ứng nghiêm trọng, cần ngừng dùng thuốc ngay.

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.

Các phản ứng trên tim và đường hô hấp, gồm có cả tử vong do

- 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 đái tháo đường hoặc bệnh loạn dưỡng giác mạc).

Rối loạn tim

- Nên đánh giá cẩn trọng việc điều trị với các thuốc chẹn 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 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

co thất phế quản ở bệnh nhân bị hen và hiếm khi là tử vong có liên quan đến suy tim đã được báo cáo khi sử dụng timolol maleate.

Các thuốc chẹn thụ thể beta cần được sử dụng hết sức thận trọng cho các bệnh nhân có thể bị tụt đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin vì các thuốc chẹn thụ thể beta có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.

Chúng cũng có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của cường giáp trạng, làm trầm trọng thêm đau thắt ngực Prizmetal, các rối loạn tuần hoàn trung ương và ngoại vi và hạ huyết áp.

Các tác dụng toàn thân đã được biết của thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể được tăng cường ở bệnh nhân dùng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] và thuốc ức chế carbonic anhydrase. Sử dụng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] và thuốc ức chế carbonic anhydrase chưa được nghiên cứu và vì thế không được khuyến cáo.

Điều trị đồng thời

Timolol có thể tương tác với các thuốc khác.

Tác dụng trên áp lực nội nhãn hoặc các tác dụng đã được biết của các thuốc chẹn thụ thể beta khi dùng toàn thân có thể được tăng cường khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] cho bệnh nhân đang uống thuốc chẹn thụ thể beta. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời hai thuốc chẹn beta hoặc hai thuốc ức chế carbonic anhydrase tại chỗ.

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

Hạ đường huyết/bệnh tiểu đường

- Thận trọng khi dùng các thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh tiểu 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 mi 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.

Nội dung này được chuyển sang mục “TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC”

Phản ứng phản vệ

Khi sử dụng các thuốc chẹn thụ thể beta, bệnh nhân có tiền sử tạng dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng phản vệ với các dị nguyên khác nhau có thể không đáp ứng với liều adrenalin thông thường dùng để xử trí các phản ứng phản vệ

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 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 tinh 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 brinzolamide 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

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 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 mở bè củng 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 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 tinh 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 tròng

<p>cứu và cần theo dõi các bệnh nhân này cẩn thận khi sử dụng brinzolamide, 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 tốt 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 teo giác mạc.</p> <p>Benzakonium chloride, 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 nhiễm độc. Vì hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] có chứa benzakonium chloride, cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài.</p> <p>Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] có chứa chất bảo quản benzakonium chloride, có thể gây kích ứng mắt và làm biến màu kính áp tròng mềm. Vì vậy, bệnh nhân cần tháo kính áp tròng trước khi nhỏ AZARGA[®] và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ AZARGA[®] mới được đeo kính áp tròng lại.</p>	<p>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 tốt 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 teo giác mạc.</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzakonium 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 nhiễm độc. Vì hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa benzakonium clorid, cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài. <p>Kính áp tròng</p> <ul style="list-style-type: none"> Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa benzakonium 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. 	
<p>Phụ nữ có thai và cho con bú</p> <p><i>Phụ nữ có thai</i></p> <p>Không có đầy đủ dữ liệu về sử dụng brinzolamide ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Nguy cơ trên người chưa được biết.</p> <p>Các nghiên cứu dịch tễ có kiểm soát khi dùng thuốc chẹn beta đường toàn thân cho thấy không có tác dụng gây quái thai tuy</p>	<p>KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Khả năng sinh sản</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Thai kỳ</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>Cập nhật theo các thông tin an toàn mới.</p>

<p>nhiên một số tác dụng dược lý như chậm nhịp tim thai nhi hoặc trẻ sơ sinh có được báo cáo. Dữ liệu trên một số lượng giới hạn phụ nữ có thai sử dụng timolol nhỏ mắt cho thấy thuốc không gây tác dụng có hại đối với phụ nữ có thai hoặc với sức khỏe của thai nhi/trẻ sơ sinh, tuy nhiên loạn nhịp tim thai nhi đã được báo cáo với một trường hợp phụ nữ có thai sử dụng thuốc nhỏ mắt timolol. Cho tới hiện tại chưa có số liệu dịch tễ thích hợp nào.</p> <p>Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® không nên dùng cho phụ nữ có thai trừ khi thực sự cần thiết.</p> <p>Phụ nữ cho con bú</p> <p>Nghiên cứu trên động vật cho thấy brinzolamide được bài tiết vào sữa.</p> <p>Không rõ brinzolamide có thải trừ qua sữa người hay không.</p> <p>Timolol có xuất hiện trong sữa người. Tuy nhiên, ở liều điều trị của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®, không có ảnh hưởng gì đối với trẻ bú mẹ có sử dụng thuốc này. Có thể sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® cho bà mẹ đang cho con bú.</p>	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 nữ nhi trong suốt những ngày đầu mới sinh. <p>Phụ nữ cho con bú</p> <p>Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng đường uống, brinzolamid được tiết vào sữa.</p> <p>Không biết liệu brinzolamid nhỏ mắt có được tiết vào sữa người hay không.</p> <p>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.</p>	
<p>Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và điều khiển máy móc.</p> <p>Giống như với bất cứ thuốc nhỏ mắt nào khác, nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị giác có thể làm ảnh hưởng tới khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Nếu nhìn mờ xảy ra khi nhỏ thuốc, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ lại như bình thường mới được lái xe hoặc điều khiển máy móc.</p> <p>Các thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể làm giảm khả năng thực hiện những hoạt động cần có sự tỉnh táo và phối hợp nhiều động tác ở người cao tuổi.</p>	<p>ẢNH HƯỞNG TỚI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC</p> <p>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. </p> <p>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.</p>	
<p>Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>Chưa có nghiên cứu về tương tác nào được thực hiện với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA®.</p>	<p>TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p>	<p>Có sắp xếp lại thứ tự của các đoạn và cập nhật nội dung theo các thông tin</p>

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® có chứa brinzolamide, một chất ức chế carbonic anhydrase và, mặc dù dùng tại chỗ, thuốc vẫn hấp thu vào tuần hoàn chung. Rối loạn cân bằng acid- base đã được báo cáo với các thuốc ức chế carbonic anhydrase. Nguy cơ xảy ra tương tác cần được cân nhắc ở các bệnh nhân dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®.

Isozyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm chuyển hoá brinzolamide gồm có CYP3A4 (quan trọng nhất), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Các chất ức chế CYP3A4 như ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir và troleandomycin được cho là sẽ ức chế sự chuyển hoá brinzolamide bằng CYP3A4. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, sự tích lũy brinzolamide ít có nguy cơ xảy ra vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Brinzolamide không ức chế các isozyme P450.

Phản ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidine đột ngột có thể trầm trọng hơn khi đang sử dụng các thuốc chẹn beta.

Tác dụng ức chế beta toàn thân nghiêm trọng (ví dụ như giảm nhịp tim) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP2D6 (như quinidine, cimetidine) và timolol.

Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc chống đái tháo đường. Thuốc chẹn beta có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết.

• Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA có chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase và mặc dù dùng nhỏ 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 troleandomycin 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, fluoxetin, paroxetin) và timolol.

• Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc chống đái tháo đường.

an toàn mới.

Nội dung này được chuyển từ mục “CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG” sang.

Khi sử dụng đồng thời thuốc nhỏ mắt chứa timolol với các chất ức chế kênh calci, guanethidine hoặc các thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc chống loạn nhịp, glycoside trợ tim hoặc các thuốc cường phó giao cảm theo đường uống, sẽ có nguy cơ tăng quá mức tác dụng hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim.

- 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.
- Giảm 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.

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 AZARGA[®], tác dụng có hại 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 dưới đây được xếp loại như sau: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ tới $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ tới $< 1/1000$) hoặc rất hiếm gặp ($< 1/10000$). Trong từng nhóm, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA
Tâm thần	Ít gặp: mất ngủ

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 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 như sau: 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 trọng cơ thể	Tác dụng không mong muốn (thuật ngữ của MedDRA (phiên bản 15.1))
Rối loạn tâm thần	Không phổ biến: mất ngủ

Nội dung về cơ bản không thay đổi, chỉ thay đổi cách diễn đạt các từ, cụm từ cho phù hợp hơn và cập nhật thêm một vài nội dung theo thông tin an toàn mới.

Hệ thần kinh	Hay gặp: loạn vị giác
Mắt	Hay gặp: nhìn mờ, đau ở mắt, kích ứng ở mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt. Ít gặp: mỏng giác mạc, viêm giác mạc đám nhỏ , khô mắt, cổ gi mắt, ngứa mắt, xung huyết mắt, viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng, rối loạn giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, xung huyết kết mạc, rìa mí mắt khô cứng, cảm giác bất thường ở mắt, ngứa mí mắt, dị ứng, ban đỏ ở mí mắt
Mạch	Ít gặp: giảm huyết áp
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp: bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, đau ở hầu họng, chảy mũi, ho
Da và các tổ chức dưới da	Ít gặp: bệnh ở tóc, liken 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 thuốc 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 brinzolamide gây ra. **Nhẹ nhàng khép mí** mắt lại và ấn chặn ống mũi - lệ sau khi nhỏ mắt sẽ làm giảm tác dụng không mong muốn này.

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® có chứa brinzolamide 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

Rối loạn thần kinh	Phổ biến: chứng loạn vị giác
Rối loạn mắt	Phổ biến: nhìn mờ, đau mắt, kích ứng mắt Không phổ biến: trợt giác mạc, viêm giác mạc chấm , chứng sợ ánh sáng, khô mắt, ngứa mắt, tăng tiết nước mắt , tiết gi mắt, xung huyết mắt, xung huyết cùng mạc , viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng, rối loạn giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, xung huyết kết mạc, rìa mí mắt khô cứng, cảm giác bất thường ở mắt, viêm ngứa mí mắt dị 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
Da và các tổ chức dưới da	Ít gặp: bệnh ở tóc, rối loạn mô liken 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 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 tác dụng bất lợi xảy ra khi dùng


ra khi dùng chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân cũng có thể xảy ra khi dùng tại chỗ.

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® chứa brinzolamide và timolol (dưới dạng timolol maleate). 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 thuốc nhỏ mắt AZARGA®. Chúng bao gồm:

	Brinzolamide 10mg/ml	Timolol 5mg/ml
Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA	
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 chloride 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 tình dục, ác mộng, căng thẳng	trầm cảm
Hệ thống thần kinh	buồn ngủ, mất chức năng vận động, chóng quên, giảm trí nhớ, hoa mắt, yếu cơ, run, đau đầu, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, run	thiếu máu não, tai biến mạch não, ngất, đau đầu, hoa mắt

chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân cũng có thể xảy ra khi dùng tại chỗ.

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:

	Brinzolamid 10mg/ml	Timolol 5mg/ml
Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA	
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 tình dục, ác mộng, căng thẳng	trầm cảm
Hệ thống thần kinh	buồn ngủ, mất chức năng vận động, chóng quên, giảm trí nhớ, hoa mắt, yếu cơ, run, đau đầu, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, run	thiếu máu não, tai biến mạch não, ngất, đau đầu, hoa mắt

Mắt	viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, viêm tuyến Meibomius, tăng nhãn áp, lắng đọng tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc, nhìn đôi, nhìn nhoè, sợ ánh sáng, loá mắt, giảm thị lực, khó chịu ở mắt, khô giác-kết mạc, mắt cảm giác ở mắt, hình thành sắc tố ở màng cứng, u nang dưới kết mạc, tăng chảy nước mắt, rối loạn thị giác, sưng nề ở mắt, dị ứng mắt, rụng lông mày, bệnh ở mí mắt, phù mí mắt	viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt	Mắt	viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, viêm tuyến Meibomius, tăng nhãn áp, lắng đọng tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc, nhìn đôi, nhìn nhoè, loá mắt, giảm thị lực, khó chịu ở mắt, khô 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	viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt	
Tai và tai trong	ù tai, hoa mắt chóng mặt		Tai và tai trong	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, nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp tim, đánh trống ngực	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, nghẽn nhĩ thất, chậm nhịp tim, đánh trống ngực	
Mạch	tăng áp lực máu, tăng huyết áp	hạ huyết áp	Mạch	tăng áp lực máu, tăng huyết áp	hạ huyết áp	
Hô hấp, lồng ngực và	khó thở, hen, phế quản phản ứng quá mức,	suy hô hấp, co thắt phế quản, khó thở,	Hô hấp, lồng ngực và trung	khó thở, hen, phế quản phản ứng quá mức, chảy	suy hô hấp, co thắt phế quản, khó thở,	

trung thất	chảy máu cam, kích ứng ở họng, ngạt mũi, tắc nghẽn đường hô hấp trên, chảy dịch sau mũi, hắt hơi, khô mũi	ngạt mũi	thất	máu cam, kích ứng ở họng, ngạt mũi, tắc nghẽn đường hô hấp trên, chảy dịch sau mũi, hắt hơi, khô mũi	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 đỉngoài nhiều lần, rối loạn tiêu hoá, giảm cảm giác ở miệng, cảm giác khác thường ở miệng, chướng bụng	tiêu chảy, buồn nôn	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 đi ngoài 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		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	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 tổ chức liên kết	đau lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau ở các chi		Hệ cơ xương và tổ chức liên kết	đau lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau ở các chi	
Thận và tiết niệu	đau thận, đái dắt		Thận và tiết niệu	đau thận, đái dắt	
Hệ sinh sản và vú	mất chức năng cương dương		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	suy nhược, đau ngực	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	suy nhược, đau ngực

	ngoại vi, yếu mệt, lằng đọng thuốc			ngoại vi, yếu mệt, lằng đọng thuốc		
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	dị vật ở mắt		Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật	dị vật ở mắt		
“Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng”			Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.			
Quá liều Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo. Mất cân bằng điện giải, tiến triển tới nhiễm toan máu, và các tác dụng trên thần kinh trung ương có thể xảy ra. Cần theo dõi điện giải (đặc biệt là kali máu) và pH máu. Nếu xảy ra nhỏ mắt quá liều 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..			QUÁ LIỀU 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 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.			Có sắp xếp lại thứ tự giữa các đoạn. Và cập nhật nội dung theo các thông tin an toàn mới.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.			THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ ĐƠN CỦA THẦY THUỐC ĐỂ XA TẦM TAY VÀ TẦM NHÌN CỦA TRẺ EM ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.			
Bảo quản: bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 ⁰ C. Để xa tầm tay trẻ em.			BẢO QUẢN Bảo quản thuốc ở nhiệt độ không quá 30 ⁰ C. Không dùng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên nhãn. Không dùng thuốc sau khi đã mở nắp lọ 28 ngày.			
Hạn dùng: 2 năm kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc sau khi mở 4 tuần.			HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Hạn dùng sau khi mở nắp: 28 ngày sau khi mở nắp lọ lần đầu.			

Sản xuất tại Bỉ, bởi

Alcon[®]

S.A. Alcon - Couvreur N.V

Rijksweg 14, 2870 Puurs, Belgium

Tel.: 32-3-890-2711- Fax: 32-3-890-2717

SẢN XUẤT BỞI

S.A. Alcon-Couvreur N.V.

Rijksweg 14, 2870 Puurs,

Belgium (Bỉ).

Alcon[®]

Dựa trên CCDS_v2.0 ngày 01-05-2013 và CCSI_v4.0 ngày 28-02-2013

AZASUS 0915-2.0/010513

* một nhãn hiệu thương mại của Novartis

© 2015 Novartis



AZARGA®

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

Thành phần: 1ml hỗn dịch chứa 10mg brinzolamide và 5mg timolol (dưới dạng timolol maleate)

Tá dược: benzalkonium clorid, mannitol, carbomer 974P, tyloxapol, dinatri edetat, natri clorid, axit clohydric và/hoặc natri hydroxid (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.

Chỉ định điều trị

Giảm áp lực nội nhãn 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

Sử dụng ở người lớn (kể cả người cao tuổi)

Nhỏ một 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 nhẹ nhàng khép mí mắt lại và ấn chặn ống mũi - lệ. Cách này sẽ làm giảm hấp thu toàn thân của thuốc từ mắt và làm giảm tác dụng không mong muốn toàn thân.

Trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc nhỏ mắt khác, hai thuốc cần được nhỏ cách nhau ít nhất là 5 phút.

Nếu quên nhỏ thuốc một lần nào đó, bệnh nhân nên tiếp tục dùng liều tiếp theo đúng chỉ dẫn về liều dùng. Không được nhỏ quá một giọt mỗi 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 được thay thế, và bắt đầu dùng AZARGA® vào ngày tiếp sau.

Sử dụng ở trẻ em

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu thông tin về độ an toàn và hiệu quả của thuốc.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan, suy thận

Chưa có nghiên cứu nào của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® hoặc của dung dịch thuốc nhỏ mắt timolol 5mg/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 chlorid máu. Vì brinzolamide và các chất chuyển hoá chính của nó thải trừ chủ yếu qua thận, hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® chống chỉ định dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (xem phần « chống chỉ định »)

Cách dùng : Nhỏ mắt

Lắc kỹ lọ thuốc trước khi nhỏ mắt.

Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và hỗn dịch thuốc, không được để đầu nhỏ thuốc của lọ thuốc tiếp xúc với mí mắt, vùng xung quanh mắt hoặc bất cứ vật nào. Đóng chặt lọ thuốc sau khi dùng.

Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với các thành phần hoạt chất hoặc tá dược của chế phẩm.
- Hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, hoặc có bệnh tắc nghẽn đường thở mãn tính nặng.
- Chậm nhịp xoang, nghẽn nhĩ thất độ hai hoặc độ ba và suy tim nặng hoặc sốc do tim.
- Viêm mũi dị ứng nặng và phế quản đáp ứng quá mức, quá mẫn cảm với các thuốc chẹn beta khác.
- Nhiễm toan tăng chlorid máu
- Suy thận nặng
- Quá mẫn cảm với sulphonamid

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng

Tác dụng toàn thân

Cũng giống như các thuốc dùng trong nhãn khoa khác, brinzolamide và timolol đều hấp thu toàn thân. Do trong thành phần chế phẩm có một thuốc tác động trên thụ thể beta là timolol, các tác dụng không mong muốn trên tim và phổi gặp ở các thuốc chẹn beta adrenergic dùng

toàn thân khác có thể xảy ra khi dùng thuốc này. 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. Các phản ứng trên tim và đường hô hấp, gồm có cả tử vong do co thắt phế quản ở bệnh nhân bị hen và hiếm khi là tử vong có liên quan đến suy tim đã được báo cáo khi sử dụng timolol maleate. Các thuốc chẹn thụ thể beta cần được sử dụng hết sức thận trọng cho các bệnh nhân có thể bị tụt đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin vì các thuốc chẹn thụ thể beta có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính. Chúng cũng có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của cường giáp trạng, làm trầm trọng thêm đau thắt ngực Prinzmetal, các rối loạn tuần hoàn trung ương và ngoại vi và hạ huyết áp.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] chứa brinzolamide là một dẫn chất sulfonamide. Các tác dụng không mong muốn được cho là xảy ra do dùng các sulfonamide đường toàn thân cũng có thể xảy ra khi nhỏ mắt các thuốc này. Rối loạn cân bằng acid- base đã được báo cáo khi uống các thuốc ức chế carbonic anhydrase. Nếu xuất hiện quá mẫn hoặc dấu hiệu của các phản ứng nghiêm trọng, cần ngừng dùng thuốc ngay.

Các tác dụng toàn thân đã được biết của thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể được tăng cường ở bệnh nhân dùng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] và thuốc ức chế carbonic anhydrase. Sử dụng đồng thời hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] và thuốc ức chế carbonic anhydrase chưa được nghiên cứu và vì thế không được khuyến cáo.

Phản ứng phản vệ

Khi sử dụng các thuốc chẹn thụ thể beta, bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc có tiền sử phản ứng phản vệ với các dị nguyên khác nhau có thể không đáp ứng với liều adrenalin thường dùng để xử trí các phản ứng phản vệ

Điều trị đồng thời

Timolol có thể tương tác với các thuốc khác.

Tác dụng trên áp lực nội nhãn hoặc các tác dụng đã được biết của các thuốc chẹn thụ thể beta khi dùng toàn thân có thể được tăng cường khi sử dụng hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] cho bệnh nhân đang uống thuốc chẹn thụ thể beta. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời hai thuốc chẹn beta hoặc hai thuốc ức chế carbonic anhydrase tại chỗ.

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 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 brinzolamide 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 brinzolamide, 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 tốt 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 teo giác mạc.

Benzakonium 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 nhiễm độc. Vì hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] có chứa benzakonium clorid, cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp dùng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA[®] có chứa chất bảo quản benzakonium clorid, có thể gây kích ứng mắt và làm biến màu kính áp tròng mềm. Vì vậy, bệnh nhân cần tháo kính áp tròng trước

khi nhỏ AZARGA® và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ AZARGA® mới được đeo kính áp tròng lại.

Trẻ em

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® không được khuyến dùng cho trẻ dưới 18 tuổi do còn thiếu dữ liệu về hiệu quả và độ an toàn.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Chưa có nghiên cứu về tương tác nào được thực hiện với hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA®.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® có chứa brinzolamide, một chất ức chế carbonic anhydrase và, mặc dù dùng tại chỗ, thuốc vẫn hấp thu vào tuần hoàn chung. Rối loạn cân bằng acid- base đã được báo cáo với các thuốc ức chế carbonic anhydrase. Nguy cơ xảy ra tương tác cần được cân nhắc ở các bệnh nhân dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®.

Isozyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm chuyển hoá brinzolamide gồm có CYP3A4 (quan trọng nhất), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Các chất ức chế CYP3A4 như ketoconazole, itraconazole, clotrimazole, ritonavir và troleandomycin được cho là sẽ ức chế sự chuyển hoá brinzolamide bằng CYP3A4. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, sự tích lũy brinzolamide ít có nguy cơ xảy ra vì thuốc thải trừ chủ yếu qua thận. Brinzolamide không ức chế các isozyme P450.

Khi sử dụng đồng thời thuốc nhỏ mắt chứa timolol với các chất ức chế kênh calci, guanethidine hoặc các thuốc chẹn thụ thể beta, thuốc chống loạn nhịp, glycoside trợ tim hoặc các thuốc cường phó giao cảm theo đường uống, sẽ có nguy cơ tăng quá mức tác dụng hạ huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim.

Phản ứng tăng huyết áp khi ngừng clonidine đột ngột có thể trầm trọng hơn khi đang sử dụng các thuốc chẹn beta.

Tác dụng ức chế beta toàn thân nghiêm trọng (ví dụ như giảm nhịp tim) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP2D6 (như quinidine, cimetidine) và timolol.

Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các thuốc chống đái tháo đường. Thuốc chẹn beta có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ dữ liệu về sử dụng brinzolamide ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Nguy cơ trên người chưa được biết.

Các nghiên cứu dịch tễ có kiểm soát khi dùng thuốc chẹn beta đường toàn thân cho thấy không có tác dụng gây quái thai tuy nhiên một số tác dụng dược lý như chậm nhịp tim thai nhi hoặc trẻ sơ sinh có được báo cáo. Dữ liệu trên một số lượng giới hạn phụ nữ có thai sử dụng timolol nhỏ mắt cho thấy thuốc không gây tác dụng có hại đối với phụ nữ có thai hoặc với sức khoẻ của thai nhi/trẻ sơ sinh, tuy nhiên loạn nhịp tim thai nhi đã được báo cáo với một trường hợp phụ nữ có thai sử dụng thuốc nhỏ mắt timolol. Cho tới hiện tại chưa có số liệu dịch tễ thích hợp nào.

Hỗn dịch nhỏ mắt AZARGA® không nên dùng cho phụ nữ có thai trừ khi thực sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ brinzolamide có thải trừ qua sữa người hay không. Nghiên cứu trên động vật cho thấy brinzolamide được bài tiết vào sữa. Timolol có xuất hiện trong sữa người. Tuy nhiên, ở liều điều trị của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA®, không có ảnh hưởng gì đối với trẻ bú mẹ có sử dụng thuốc này. Có thể sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA® cho bà mẹ đang cho con bú.

Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và điều khiển máy móc.

Giống như với bất cứ thuốc nhỏ mắt nào khác, nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị giác có thể làm ảnh hưởng tới khả năng lái xe và điều khiển máy móc. Nếu nhìn mờ xảy ra khi nhỏ thuốc, bệnh nhân phải chờ cho tới khi nhìn rõ lại như bình thường mới được lái xe hoặc điều khiển máy móc.

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase có thể làm giảm khả năng thực hiện những hoạt động cần có sự tỉnh táo và phối hợp nhiều động tác ở người cao tuổi.

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 AZARGA[®], tác dụng có hại 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 dưới đây được xếp loại như sau: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp $\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ tới $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ tới $< 1/1000$) hoặc rất hiếm gặp ($< 1/10000$). Trong từng nhóm, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA
Tâm thần	Ít gặp: mất ngủ
Hệ thần kinh	Hay gặp: loạn vị giác
Mắt	Hay gặp: nhìn mờ, đau ở mắt, kích ứng ở mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt. Ít gặp: mông giác mạc, viêm giác mạc đám nhỏ, khô mắt, có gỉ mắt, ngứa mắt, xung huyết mắt, viêm mí mắt, viêm kết mạc dị ứng, rối loạn giác mạc, cảm giác nóng ở hậu phòng, xung huyết kết mạc, rìa mí mắt khô cứng, cảm giác bất thường ở mắt, ngứa mí mắt, dị ứng, ban đỏ ở mí mắt
Mạch	Ít gặp: giảm huyết áp
Hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp: bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính, đau ở hầu họng, chảy mũi, ho
Da và các tổ chức dưới da	Ít gặp: bệnh ở tóc, liken 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 thuốc 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 brinzolamide gây ra. Nhẹ nhàng khép mí mắt lại và ấn chặn ống mũi - lệ sau khi nhỏ mắt sẽ làm giảm tác dụng không mong muốn này.

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] có chứa brinzolamide 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 thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] chứa brinzolamide và timolol (dưới dạng timolol maleate). 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 thuốc nhỏ mắt AZARGA[®]. Chúng bao gồm:

	Brinzolamide 10mg/ml	Timolol 5mg/ml
Phân loại hệ thống cơ quan	Thuật ngữ theo MedDRA	
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 chlorid 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 tình dục, ác mộng, căng thẳng	trầm cảm
Hệ thống thần kinh	buồn ngủ, mất chức năng vận động, chóng quên, giảm trí nhớ, hoa mắt, yếu cơ, run, đau đầu, cảm	thiếu máu não, tai biến mạch não,

	giác khác thường, giảm cảm giác, run	ngát, đau đầu, hoa mắt
Mắt	viêm kết mạc, bệnh kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, viêm tuyến Meibomius, tăng nhãn áp, lắng đọng tại mắt, kích ứng giác mạc, phù giác mạc, viêm kết mạc, nhìn đôi, nhìn nhoè, sợ ánh sáng, loá mắt, giảm thị lực, 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, tăng chảy nước mắt, rối loạn thị giác, sưng nề ở mắt, dị ứng mắt, rụng lông mày, bệnh ở mí mắt, phù mí mắt	viêm kết mạc, nhìn đôi, viêm giác mạc, rối loạn thị giác, sa mí mắt
Tai và tai trong	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, nghẽn 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 đi ngoài 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	
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 tổ chức liên kết	đau lưng, co cứng cơ, đau cơ, đau khớp, đau ở các chi	
Thận và tiết niệu	đau thận, sỏi dất	
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 thủ thuật	dị vật ở mắt	

“Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng”

Quá liều

Chưa có trường hợp quá liều nào được báo cáo.

Nếu xảy ra nhỏ mắt quá liều AZARGA[®], cần điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Mất cân bằng điện giải, tiến triển tới nhiễm toàn máu, và các tác dụng trên thần kinh trung ương có thể xảy ra. Cần theo dõi điện giải (đặc biệt là kali máu) và pH máu. Các nghiên cứu đã cho thấy timolol không bị thải trừ qua thẩm tách máu..

Đặc tính dược lý

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Chế phẩm điều trị glôcôm và co đồng tử.

Mã ATC: S01ED51

Cơ chế tác dụng

Hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] có hai thành phần hoạt chất: brinzolamide và timolol maleate. Hai thành phần này làm giảm áp lực nội nhãn bị tăng chủ yếu bằng cách giảm bài tiết thủy dịch, tuy nhiên bằng những cơ chế khác nhau. Tác dụng kết hợp của hai thành phần này sẽ làm hạ nhãn áp tốt hơn khi chỉ dùng một trong hai thành phần đơn độc.

Brinzolamide là một chất ức chế mạnh carbonic anhydrase II ở người (CA-II), isozym này có chủ yếu ở mắt. Sự ức chế carbonic anhydrase ở tua mi ở mắt sẽ làm giảm tiết thủy dịch, làm chậm sự tạo thành ion bicarbonate nhờ đó làm giảm vận chuyển natri và thủy dịch.

Timolol là một chất chẹn thụ thể beta không chọn lọc và không có hoạt tính phó giao cảm nội tại, ức chế tim trực tiếp hay tác dụng làm bền vững màng. Các nghiên cứu đo áp lực trong mắt và huỳnh quang hình ảnh ở người cho thấy có thể tác dụng chủ yếu của thuốc liên quan đến giảm hình thành thủy dịch và làm tăng nhẹ lưu lượng chảy ra.

Tác dụng dược lực

Các tác dụng lâm sàng:

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tháng ở bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp, mà theo các nhà nghiên cứu là cần điều trị phối hợp, có áp lực nội nhãn ban đầu từ 25 đến 27mmHg, áp lực nội nhãn trung bình giảm được khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] hai lần một ngày từ 7 đến 9mmHg. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn của hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] không thua kém gì so với dorzolamide 20mg/ml + timolol 5mg/ml đã được chứng minh trong tất cả các lần tái khám của bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 6 tháng trên bệnh nhân glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp có áp lực nội nhãn ban đầu từ 25 đến 27mmHg, áp lực nội nhãn trung bình giảm được khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] hai lần một ngày từ 7 đến 9mmHg và nhiều hơn tới 3mmHg so với brinzolamide 10mg/ml nhỏ 2 lần một ngày và nhiều hơn tới 2mmHg so với timolol 5mg/ml nhỏ mắt hai lần một ngày. Sự giảm áp lực nội nhãn có ý nghĩa thống kê so với dùng brinzolamide hoặc timolol đơn độc được khẳng định qua tất cả các lần tái khám của bệnh nhân.

Trong ba nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, cảm giác khó chịu ở mắt gặp sau khi nhỏ hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] thấp hơn đáng kể so với dorzolamide 20mg/ml + timolol 5mg/ml.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi nhỏ mắt, brinzolamide và timolol thấm qua giác mạc, vào vòng tuần hoàn chung. Trong một nghiên cứu dược động học, người khoẻ mạnh dùng brinzolamide uống (1mg) hai lần một ngày trong 2 tuần để làm giảm thời gian đạt tới trạng thái cân bằng trước khi bắt đầu sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®]. Sau 13 tuần dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] hai lần một ngày, nồng độ brinzolamide trong 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, chứng tỏ trạng thái cân bằng của brinzolamide trong hồng cầu được duy trì.

Ở trạng thái cân bằng sau khi nhỏ mắt hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®], C_{max} và $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ trong huyết tương của timolol thấp hơn 27% và 28% (C_{max} $0.824 \pm 0.453 \text{ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ $4.71 \pm 4.29 \text{ng.h/ml}$) so sánh với khi dùng timolol 5mg/ml (C_{max} $1.13 \pm 0.494 \text{ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ $6.58 \pm 3.18 \text{ng.h/ml}$). Mức độ giảm phơi nhiễm toàn thân với timolol khi sử dụng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®] không có ý nghĩa trên lâm sàng. Sau khi dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®], C_{max} trung bình của timolol đạt được sau 0.79 ± 0.45 giờ

Phân bố

Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của brinzolamide ở mức trung bình, khoảng 60%. Brinzolamide 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 hồng cầu, gắn chủ yếu với CA-I. Ái lực của brinzolamide và chất chuyển hoá với CA hồng cầu và các mô khiến thuốc có nồng độ thấp trong huyết tương.

Các số liệu về phân bố trong mô mắt ở trên cho thấy timolol có thể đo được trong thủy dịch tới 48 giờ sau khi dùng hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®]. Ở trạng thái cân bằng, timolol được phát hiện thấy trong huyết tương người tới 12 giờ sau khi nhỏ hỗn dịch thuốc nhỏ mắt AZARGA[®].

Chuyển hoá

Con đường chuyển hoá của brinzolamide liên quan đến N-dealkylation, O-dealkylation và oxy hoá của vị trí N-propyl. Chất chuyển hoá chính của brinzolamide ở người là N-desethyl, chất này cũng liên kết với CA-I khi có mặt brinzolamide và cũng tích lũy trong tế bào hồng cầu. Các nghiên cứu *invitro* cho thấy chuyển hoá của brinzolamide liên quan chủ yếu đến CYP3A4 và ít nhất là 4 isozym nữa (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9).

Timolol được chuyển hoá theo 2 đường. Một đường tạo ra chuỗi ethanolamine trên vòng thiadiazole và đường còn lại tạo ra chuỗi ethanolic trên morpholine nitrogen và một chuỗi thứ hai tương tự với nhóm carbonyl gắn vào nitrogen. Timolol chuyển hoá chủ yếu nhờ CYP2D6.

Thải trừ

Brinzolamide được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 60%). Khoảng 20% liều thải trừ qua nước tiểu là chất chuyển hoá. Brinzolamide và N-desethyl brinzolamide 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 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 thuốc nhỏ mắt AZARGA® khoảng 4,8 giờ.

Hạn dùng: 2 năm kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc sau khi mở 4 tuần.

Bảo quản: bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. **ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.**

Trình bày: Hộp chứa 1 lọ thuốc 5 ml.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Sản xuất tại Bỉ, bởi

Alcon®

S.A. Alcon - Couvreur N.V

Rijksweg 14, 2870 Puurs, Bỉ

ĐT.: 32-3-890-2711- Fax: 32-3-890-2717



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh