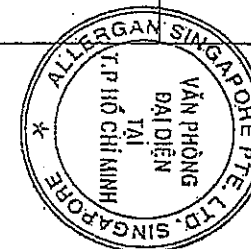


Bảng so sánh tờ Hướng dẫn sử dụng được duyệt và đề nghị thay đổi

ACUVAIL™

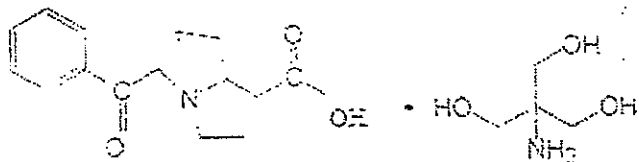
BỘ Y TẾ			
Tờ hướng dẫn sử dụng <u>được duyệt</u>	SỬ DỤNG THUỐC	Tờ hướng dẫn sử dụng <u>đề nghị thay đổi (phần tô đậm)</u>	Ghi chú
<p><u>Rx Thuốc bán theo đơn</u></p> <p>ACUVAIL™ (Dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin) 0,45%</p>	<p>ĐÃ PHÊ DUYỆT</p> <p>TĐ/BS ngày tháng năm</p> <p>(theo công văn/QLĐ-ĐK)</p>	<p><u>Rx Thuốc bán theo đơn</u></p> <p>HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO BÁC SĨ CÁN BỘ Y TẾ</p> <p>1. TÊN THUỐC: ACUVAIL™ (Dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin) 0,45%</p>	<p>Chi thay đổi cách trình bày (chuyển nội dung “thuốc bán theo đơn” xuống mục 11)</p>



Handwritten signature

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

ACUVAIL™ (dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin) 0,45% thuộc nhóm pyrrolo-pyrrol, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), dùng trong nhãn khoa. Tên hóa học là (±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid, ở dạng hợp chất với 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (1:1), trọng lượng phân tử là 376,41. Công thức phân tử là $C_{19}H_{24}N_2O_6$. Cấu trúc hóa học của thuốc:



Dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** được cung cấp dưới dạng dung dịch 0,45% đẳng trương, vô khuẩn, không chứa chất bảo quản, với pH khoảng 6,8. Dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** là hỗn hợp racemic của R-(+) và S-(-)-ketorolac tromethamin. Ketorolac tromethamin có thể tồn tại dưới 3 dạng kết tinh. Khả năng tan trong nước của các dạng kết tinh là như nhau. Hằng số phân ly pKa của ketorolac là 3,5. Tinh thể màu trắng đến trắng ngà, biến màu khi tiếp xúc lâu với ánh sáng. Nồng độ thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** khoảng 285 mOsm/kg.

Thành phần:

Hoạt chất: Ketorolac tromethamin 0,45%

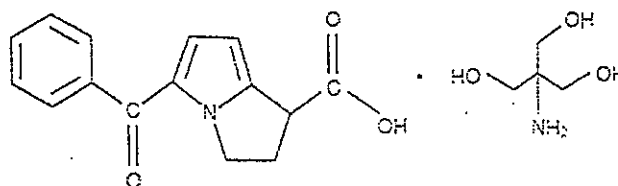
Tá dược: Natri carboxymethylcellulose; natri clorid; natri citrat dihydrat; nước tinh khiết; natri hydroxid và/hoặc acid hydrochloric để điều chỉnh pH.

2. MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Hoạt chất: ketorolac tromethamin 0,45% (4,5 mg/mL).

Tá dược: Natri carboxymethylcellulose; natri clorid; natri citrat dihydrat; và nước tinh khiết với natri hydroxid và/hoặc acid hydrochloric để điều chỉnh pH.

ACUVAIL™ (dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin) 0,45% thuộc nhóm pyrrolo-pyrrol, thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), dùng trong nhãn khoa. Tên hóa học là (±)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid, ở dạng hợp chất với 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (1:1), trọng lượng phân tử là 376,41. Công thức phân tử là $C_{19}H_{24}N_2O_6$. Cấu trúc hóa học của thuốc:



Dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** được cung cấp dưới dạng dung dịch 0,45% đẳng trương, vô khuẩn, không chứa chất bảo quản, với pH khoảng 6,8. Dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** là hỗn hợp racemic của R-(+) và S-(-)-ketorolac tromethamin. Ketorolac tromethamin có thể tồn tại dưới 3 dạng kết tinh. Khả năng tan trong nước của các dạng kết tinh là như nhau. Hằng số phân ly pKa của ketorolac là 3,5. Tinh thể màu trắng đến trắng ngà, biến màu khi tiếp xúc lâu với ánh sáng. Nồng độ thẩm thấu của dung dịch nhỏ mắt **ACUVAIL™** khoảng 285 mOsm/kg.

Thành phần:

Hoạt chất: Ketorolac tromethamin 0,45%

Tá dược: Natri carboxymethylcellulose; natri clorid; natri citrat dihydrat; nước tinh khiết; natri hydroxid và/hoặc acid hydrochloric để điều chỉnh pH.

Chỉ thay đổi cách trình bày

<p>DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC Dung dịch nhỏ mắt</p>	<p>3. DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC Dung dịch nhỏ mắt vô khuẩn, không chứa chất bảo quản.</p>	<p>Bổ sung thông tin chi tiết hơn về dạng bào chế</p>
	<p>4. DƯỢC LỰC HỌC VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC</p> <p>4.1. Dược lực học Ketorolac tromethamin là một thuốc kháng viêm không steroid, khi dùng toàn thân có tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Cơ chế tác dụng của thuốc được cho là do khả năng ức chế quá trình sinh tổng hợp prostaglandin.</p> <p>4.2. Dược động học Dược động học của dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,45% chưa được đánh giá ở người. Nhỏ 2 giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% vào mắt của bệnh nhân 12 giờ và 1 giờ trước khi phẫu thuật thủy tinh thể đã đạt được nồng độ ketorolac trung bình là 95 ng/mL trong thủy dịch ở 8 trong số 9 mắt được nghiên cứu (trong khoảng 40 – 170 ng/mL). Nhỏ một giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% vào một mắt và một giọt chất dẫn vào mắt kia 3 lần một ngày ở 26 người bình thường. Đã thấy nồng độ phát hiện được của ketorolac trong huyết tương của năm (5) trong số 26 người (trong khoảng 11-22 ng/mL) vào ngày thứ 10 trong quá trình dùng thuốc nhỏ mắt. Khoảng nồng độ của thuốc sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% 3 lần/ngày là khoảng 4-8% nồng độ trung bình thấp nhất trong huyết tương ở trạng thái ổn định quan sát được ở người sau khi dùng liều uống 10 mg ketorolac, 4 lần/ngày ($0,29 \pm 0,07$ μg/mL).</p> <p>4.3. Độc tính trong nghiên cứu tiền lâm sàng</p> <p><i>Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản</i> Ketorolac tromethamin không gây ung thư trên chuột cống khi cho uống liều đến 5 mg/kg/ngày trong 24 tháng hoặc trên</p>	<p>Chuyển nội dung về dược lực học, dược động học lên mục 4.</p>

chuột nhất khi cho uống liều 2 mg/kg/ngày trong 18 tháng. Liều uống ở chuột cống gấp khoảng 900 lần và ở chuột nhắt gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người khi nhỏ 2 lần/ngày vào mắt bị bệnh tính theo mg/kg.

Ketorolac tromethamin không gây đột biến *in vitro* trong thử nghiệm Ames hoặc trong các thử nghiệm đột biến tiến. Tương tự, nó không làm tăng sự tổng hợp ADN không định trước *in vitro* hoặc không làm tăng sự đứt gãy nhiễm sắc thể ở chuột nhắt *in vivo*. Tuy nhiên, ketorolac tromethamin làm tăng tỷ lệ sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể trong tế bào buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc.

Ketorolac tromethamin không làm suy giảm khả năng sinh sản khi dùng đường uống cho chuột cống đực với liều đến 9 mg/kg/ngày và chuột cống cái với liều đến 16 mg/kg/ngày. Liều dùng cho chuột cống đực gấp 1500 lần và liều dùng cho chuột cống cái gấp 2700 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người.

4.4. Các nghiên cứu lâm sàng

Hai nghiên cứu so sánh nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm bao gồm 511 bệnh nhân đã được tiến hành để đánh giá các ảnh hưởng của ACUVAIL™ đến tổng điểm số theo thang điểm phân cấp độ viêm mắt (SOIS) về tế bào tiền phòng và vùng dò, và giảm đau mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể có đặt thủy tinh thể nhân tạo hậu phòng. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ có một tỷ lệ loại bỏ viêm ở tiền phòng 53% (SOIS = 0 vào ngày 14), cao hơn đáng kể so với chất dẫn thuốc. Nhóm dùng ACUVAIL™ có một tỷ lệ phần trăm bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa với điểm 0 về tế bào tiền phòng và vùng dò tế bào tiền phòng so với chất dẫn thuốc vào ngày thứ 7 và ngày thứ 14.

ACUVAIL™ cũng trội hơn đáng kể so với chất dẫn trong việc

	<p>làm hết đau mắt. Thời gian dẫn đến hết đau sau phẫu thuật cũng ngắn hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ so với chất dẫn thuốc. Vào ngày thứ nhất sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, 72% bệnh nhân (233/322) ở nhóm dùng ACUVAIL™ hết đau so với 40% bệnh nhân (62/156) ở nhóm dùng chất dẫn.</p> <p>Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy ketorolac tromethamin không có tác dụng đáng kể lên áp lực nội nhãn, tuy nhiên sự thay đổi áp lực nội nhãn có thể xảy ra sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.</p> <p>5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI</p> <p>ACUVAIL™ (Dung dịch nhỏ mắt Ketorolac tromethamin) 0,45% là dung dịch vô khuẩn đóng trong ống LDPE trong suốt, dùng một lần, chứa trong gói. Hộp có 6 gói, mỗi gói có 5 ống.</p> <p>Hộp 30 ống x 0,4 mL.</p>	<p>Chuyên nội dung về quy cách đóng gói lên mục 5</p>
<p>CHỈ ĐỊNH</p> <p>Dung dịch nhỏ mắt ACUVAIL™ được chỉ định để điều trị đau và viêm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.</p> <p>LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG</p> <p>Thuốc nhỏ mắt.</p> <p>Liều dùng cho bệnh nhân ... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Liều dùng vào ngày phẫu thuật bởi nhân viên y tế</p>	<p>6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>6.1. Chỉ định CHỈ ĐỊNH</p> <p>Dung dịch nhỏ mắt ACUVAIL™ được chỉ định để điều trị đau và viêm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.</p> <p>6.2. Liều dùng và cách dùng LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG</p> <p>Thuốc nhỏ mắt. Thuốc nhỏ mắt</p> <p>Liều dùng cho bệnh nhân Liều dùng cho bệnh nhân ... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Liều dùng vào ngày phẫu thuật bởi nhân viên y tế Liều dùng vào ngày phẫu thuật bởi nhân viên y tế</p>	<p>Chỉ thay đổi cách trình bày và phông chữ</p>

<p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>CHÓNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p>	<p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>CHÓNG CHỈ ĐỊNH 6.3. Chông chỉ định</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p>	
<p>CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.</p> <p>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.</p> <p>Mẫn cảm chéo</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Chảy máu</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Làm chậm liền vết thương</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Ảnh hưởng đến giác mạc</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Mang kính sát trùng</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Tổn thương mắt và nhiễm khuẩn</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p>	<p>7. THẬN TRỌNG</p> <p><u>7.1. Cảnh báo và thận trọng</u></p> <p>CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.</p> <p>Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.</p> <p>Mẫn cảm chéo Mẫn cảm chéo</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Chảy máu Chảy máu</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Làm chậm liền vết thương Làm chậm liền vết thương</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Ảnh hưởng đến giác mạc Ảnh hưởng đến giác mạc</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Mang kính sát trùng Mang kính sát trùng</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Tổn thương mắt và nhiễm khuẩn Tổn thương mắt và nhiễm khuẩn</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p><u>7.2. Phụ nữ có thai và cho con bú</u></p> <p>Ketorolac tromethamin được dùng trong quá trình hình thành cơ quan, không gây quái thai ở thỏ khi dùng liều uống 3,6 mg/kg/ngày và ở chuột cống khi dùng liều uống 10mg/kg/ngày. Liều dùng ở thỏ gấp khoảng 600 lần và liều dùng ở chuột cống gấp khoảng 1.700 lần so với liều dùng nhỏ</p>	<p>Thay đổi cách trình bày và phong chữ</p> <p>Chuyển một số thông tin về cảnh báo và thận trọng xuống mục 11</p> <p>Chuyển thông tin về sử dụng trên phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em và người cao tuổi lên mục 7.2.</p>

<p>TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC ... (nội dung không thay đổi)</p>	<p>mắt thông thường hàng ngày ở người là 0,35 mg (4,5 mg/ml x 0,04 ml/giọt, 2- lần /ngày) vào mắt bị bệnh tính theo mg/kg. Hơn nữa, khi dùng cho chuột cống sau khi thụ thai 17 ngày và liều uống 1,5 mg/kg/ngày (gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người), ketorolac tromethamin gây đẻ khó và làm tăng tỷ lệ tử vong của chuột con sơ sinh. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng dung dịch nhỏ mắt ACUVAIL™ trong thai kỳ nếu lợi ích có thể đạt được cho mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra trên thai nhi.</p> <p>Tác dụng không gây quái thai: Do tác dụng đã biết của các thuốc ức chế prostaglandin trên hệ tim mạch của thai chuột cống (làm đóng ống động mạch), cần tránh dùng ACUVAIL™ trong gian đoạn cuối của thai kỳ.</p> <p>Phụ nữ cho con bú Do nhiều thuốc có thể đi vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng ACUVAIL™ cho bà mẹ đang cho con bú.</p> <p>7.3. Dùng ở trẻ em Độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.</p> <p>7.4. Sử dụng ở người cao tuổi Không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ.</p> <p>TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC 7.5. Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc ... (nội dung không thay đổi)</p>	<p>Bộ nội dung “phụ nữ có thai nhóm C” do phân loại này của FDA không áp dụng tại Việt Nam</p>
<p>TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC</p>	<p>8. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC</p>	<p>Chỉ thay đổi cách trình bày</p>

<p>DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p>	<p>DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p>	
<p>PHẢN ỨNG PHỤ</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Kinh nghiệm hậu mãi</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</p>	<p>9. PHẢN ỨNG PHỤ</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Kinh nghiệm hậu mãi Kinh nghiệm hậu mãi</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</p>	<p>Thay đổi cách trình bày và phong chữ</p> <p>Chuyển nội dung "Thông báo...." xuống mục 11</p>
<p>QUẢ LIỆU</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Phụ nữ có thai: Phụ nữ có thai nhóm C</p> <p>Tác dụng gây quái thai: Ketorolac tromethamin được dùng trong quá trình hình thành cơ quan, không gây quái thai ở thỏ khi dùng liều uống 3,6 mg/kg/ngày và ở chuột cống khi dùng liều uống 10mg/kg/ngày. Liều dùng ở thỏ gấp khoảng 600 lần và liều dùng ở chuột cống gấp khoảng 1.700 lần so với liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người là 0,35 mg (4,5 mg/ml x 0,04 ml/giọt, 2 lần /ngày) vào mắt bị bệnh tính theo mg/kg. Hơn nữa, khi dùng cho chuột cống sau khi thụ thai 17 ngày và liều uống 1,5 mg/kg/ngày (gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người), ketorolac tromethamin gây đẻ khó và làm tăng tỷ lệ tử vong của chuột con sơ sinh. Chưa có nghiên cứu đầy</p>	<p>10. QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ</p> <p>... (nội dung không thay đổi)</p> <p>SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Phụ nữ có thai: Phụ nữ có thai nhóm C</p> <p>Tác dụng gây quái thai: Ketorolac tromethamin được dùng trong quá trình hình thành cơ quan, không gây quái thai ở thỏ khi dùng liều uống 3,6 mg/kg/ngày và ở chuột cống khi dùng liều uống 10mg/kg/ngày. Liều dùng ở thỏ gấp khoảng 600 lần và liều dùng ở chuột cống gấp khoảng 1.700 lần so với liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người là 0,35 mg (4,5 mg/ml x 0,04 ml/giọt, 2 lần /ngày) vào mắt bị bệnh tính theo mg/kg. Hơn nữa, khi dùng cho chuột cống sau khi thụ thai 17 ngày và liều uống 1,5 mg/kg/ngày (gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người), ketorolac tromethamin gây đẻ khó và làm tăng tỷ lệ tử vong của chuột con sơ sinh. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt</p>	<p>Chỉ thay đổi cách viết đề mục</p> <p>Chuyển thông tin về sử dụng trên phụ nữ có thai, cho con bú, trẻ em và người cao tuổi lên mục 7.2</p>

đủ và được kiểm soát tốt trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng dung dịch nhỏ mắt ACUVAIL™ trong thai kỳ nếu lợi ích có thể đạt được cho mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra trên thai nhi.

Tác dụng không gây quái thai: Do tác dụng đã biết của các thuốc ức chế prostaglandin trên hệ tim mạch của thai chuột cống (làm đóng ống động mạch), cần tránh dùng ACUVAIL™ trong gian đoạn cuối của thai kỳ.

Bà mẹ đang nuôi con bú

Do nhiều thuốc có thể đi vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng ACUVAIL™ cho bà mẹ đang cho con bú.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ.

DUỐC LÝ LÂM SÀNG

Dược lực học

Ketorolac tromethamin là một thuốc kháng viêm không steroid, khi dùng toàn thân có tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Cơ chế tác dụng của thuốc được cho là do khả năng ức chế quá trình sinh tổng hợp prostaglandin.

Dược động học

Dược động học của dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,45% chưa được đánh giá ở người.

Nhỏ 2 giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% vào mắt của bệnh nhân 12 giờ và 1 giờ trước khi phẫu thuật thủy tinh thể đã đạt được nồng độ ketorolac trung bình là 95 ng/mL trong thủy dịch ở 8 trong số 9 mắt được nghiên cứu (trong khoảng 40 – 170 ng/mL).

Nhỏ một giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin

trên phụ nữ mang thai. Chỉ nên dùng dung dịch nhỏ mắt ACUVAIL™ trong thai kỳ nếu lợi ích có thể đạt được cho mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra trên thai nhi.

Tác dụng không gây quái thai: Do tác dụng đã biết của các thuốc ức chế prostaglandin trên hệ tim mạch của thai chuột cống (làm đóng ống động mạch), cần tránh dùng ACUVAIL™ trong gian đoạn cuối của thai kỳ.

Bà mẹ đang nuôi con bú

Do nhiều thuốc có thể đi vào sữa mẹ, cần thận trọng khi dùng ACUVAIL™ cho bà mẹ đang cho con bú.

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ.

DUỐC LÝ LÂM SÀNG

Dược lực học

Ketorolac tromethamin là một thuốc kháng viêm không steroid, khi dùng toàn thân có tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Cơ chế tác dụng của thuốc được cho là do khả năng ức chế quá trình sinh tổng hợp prostaglandin.

Dược động học

Dược động học của dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,45% chưa được đánh giá ở người.

Nhỏ 2 giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% vào mắt của bệnh nhân 12 giờ và 1 giờ trước khi phẫu thuật thủy tinh thể đã đạt được nồng độ ketorolac trung bình là 95 ng/mL trong thủy dịch ở 8 trong số 9 mắt được nghiên cứu (trong khoảng 40 – 170 ng/mL).

Nhỏ một giọt dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% vào một mắt và một giọt chất dẫn vào mắt kia 3 lần một ngày ở

Chuyên nội dung về
dược lực học, dược
động học và quy cách
đóng gói lên mục 4 và

5

0,5% vào một mắt và một giọt chất dẫn vào mắt kia 3 lần một ngày ở 26 người bình thường. Đã thấy nồng độ phát hiện được của ketorolac trong huyết tương của năm (5) trong số 26 người (trong khoảng 11-22 ng/mL) vào ngày thứ 10 trong quá trình dùng thuốc nhỏ mắt. Khoảng nồng độ của thuốc sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% 3 lần/ngày là khoảng 4-8% nồng độ trung bình thấp nhất trong huyết tương ở trạng thái ổn định quan sát được ở người sau khi dùng liều uống 10 mg ketorolac, 4 lần/ngày ($0,29 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$).

ĐỘC TÍNH TRONG NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Ketorolac tromethamin không gây ung thư trên chuột cống khi cho uống liều đến 5 mg/kg/ngày trong 24 tháng hoặc trên chuột nhắt khi cho uống liều 2 mg/kg/ngày trong 18 tháng. Liều uống ở chuột cống gấp khoảng 900 lần và ở chuột nhắt gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người khi nhỏ 2 lần/ngày vào mắt bị bệnh tình theo mg/kg.

Ketorolac tromethamin không gây đột biến *in vitro* trong thử nghiệm Ames hoặc trong các thử nghiệm đột biến tiến. Tương tự, nó không làm tăng sự tổng hợp ADN không định trước *in vitro* hoặc không làm tăng sự đứt gãy nhiễm sắc thể ở chuột nhắt *in vivo*. Tuy nhiên, ketorolac tromethamin làm tăng tỷ lệ sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể trong tế bào buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc.

Ketorolac tromethamin không làm suy giảm khả năng sinh sản khi dùng đường uống cho chuột cống đực với liều đến 9 mg/kg/ngày và chuột cống cái với liều đến 16 mg/kg/ngày. Liều dùng

cho chuột cống đực gấp 1500 lần và liều dùng cho chuột cống cái gấp 2700 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng

ngày ở 26 người bình thường. Đã thấy nồng độ phát hiện được của ketorolac trong huyết tương của năm (5) trong số 26 người (trong khoảng 11-22 ng/mL) vào ngày thứ 10 trong quá trình dùng thuốc nhỏ mắt. Khoảng nồng độ của thuốc sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt ketorolac tromethamin 0,5% 3 lần/ngày là khoảng 4-8% nồng độ trung bình thấp nhất trong huyết tương ở trạng thái ổn định quan sát được ở người sau khi dùng liều uống 10 mg ketorolac, 4 lần/ngày ($0,29 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$).

ĐỘC TÍNH TRONG NGHIÊN CỨU TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Ketorolac tromethamin không gây ung thư trên chuột cống khi cho uống liều đến 5 mg/kg/ngày trong 24 tháng hoặc trên chuột nhắt khi cho uống liều 2 mg/kg/ngày trong 18 tháng. Liều uống ở chuột cống gấp khoảng 900 lần và ở chuột nhắt gấp khoảng 300 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở người khi nhỏ 2 lần/ngày vào mắt bị bệnh tình theo mg/kg.

Ketorolac tromethamin không gây đột biến *in vitro* trong thử nghiệm Ames hoặc trong các thử nghiệm đột biến tiến. Tương tự, nó không làm tăng sự tổng hợp ADN không định trước *in vitro* hoặc không làm tăng sự đứt gãy nhiễm sắc thể ở chuột nhắt *in vivo*. Tuy nhiên, ketorolac tromethamin làm tăng tỷ lệ sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể trong tế bào buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc.

Ketorolac tromethamin không làm suy giảm khả năng sinh sản khi dùng đường uống cho chuột cống đực với liều đến 9 mg/kg/ngày và chuột cống cái với liều đến 16 mg/kg/ngày. Liều dùng

cho chuột cống đực gấp 1500 lần và liều dùng cho chuột cống cái gấp 2700 lần liều dùng nhỏ mắt thông thường hàng ngày ở

ngày ở người.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Hai nghiên cứu so sánh nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm bao gồm 511 bệnh nhân đã được tiến hành để đánh giá các ảnh hưởng của ACUVAIL™ đến tổng điểm số theo thang điểm phân cấp độ viêm mắt (SOIS) về tế bào tiền phòng và vùng đờ, và giảm đau mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể có đặt thủy tinh thể nhân tạo hậu phòng. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ có một tỷ lệ loại bỏ viêm ở tiền phòng 53% (SOIS = 0 vào ngày 14), cao hơn đáng kể so với chất dẫn thuốc. Nhóm dùng ACUVAIL™ có một tỷ lệ phần trăm bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa với điểm 0 về tế bào tiền phòng và vùng đờ tế bào tiền phòng so với chất dẫn thuốc vào ngày thứ 7 và ngày thứ 14.

ACUVAIL™ cũng trội hơn đáng kể so với chất dẫn trong việc làm hết đau mắt. Thời gian dẫn đến hết đau sau phẫu thuật cũng ngắn hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ so với chất dẫn thuốc. Vào ngày thứ nhất sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, 72% bệnh nhân (233/322) ở nhóm dùng ACUVAIL™ hết đau so với 40% bệnh nhân (62/156) ở nhóm dùng chất dẫn.

Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy ketorolac tromethamin không có tác dụng đáng kể lên áp lực nội nhãn, tuy nhiên sự thay đổi áp lực nội nhãn có thể xảy ra sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ACUVAIL™ (Dung dịch nhỏ mắt Ketorolac tromethamin) 0,45% là dung dịch vô khuẩn đóng trong ống LDPE trong suốt, dùng một lần, chứa trong gói. Hộp có 6 gói, mỗi gói có 5 ống.

Hộp 30 ống x 0,4 mL.

người.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Hai nghiên cứu so sánh nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm bao gồm 511 bệnh nhân đã được tiến hành để đánh giá các ảnh hưởng của ACUVAIL™ đến tổng điểm số theo thang điểm phân cấp độ viêm mắt (SOIS) về tế bào tiền phòng và vùng đờ, và giảm đau mắt sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể có đặt thủy tinh thể nhân tạo hậu phòng. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ có một tỷ lệ loại bỏ viêm ở tiền phòng 53% (SOIS = 0 vào ngày 14), cao hơn đáng kể so với chất dẫn thuốc. Nhóm dùng ACUVAIL™ có một tỷ lệ phần trăm bệnh nhân cao hơn có ý nghĩa với điểm 0 về tế bào tiền phòng và vùng đờ tế bào tiền phòng so với chất dẫn thuốc vào ngày thứ 7 và ngày thứ 14.


ACUVAIL™ cũng trội hơn đáng kể so với chất dẫn trong việc làm hết đau mắt. Thời gian dẫn đến hết đau sau phẫu thuật cũng ngắn hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị bằng ACUVAIL™ so với chất dẫn thuốc. Vào ngày thứ nhất sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, 72% bệnh nhân (233/322) ở nhóm dùng ACUVAIL™ hết đau so với 40% bệnh nhân (62/156) ở nhóm dùng chất dẫn.

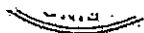
Kết quả từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy ketorolac tromethamin không có tác dụng đáng kể lên áp lực nội nhãn, tuy nhiên sự thay đổi áp lực nội nhãn có thể xảy ra sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ACUVAIL™ (Dung dịch nhỏ mắt Ketorolac tromethamin) 0,45% là dung dịch vô khuẩn đóng trong ống LDPE trong suốt, dùng một lần, chứa trong gói. Hộp có 6 gói, mỗi gói có 5 ống.

	Hộp 30 ống x 0,4 mL.	
	<p>11. LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO <u>Thuốc bán theo đơn.</u> Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Ống thuốc chỉ được dùng một lần. Hủy bỏ ống sau mỗi lần sử dụng. Để xa tầm tay trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.</p>	Chuyên tất cả các câu khuyến cáo trong tờ hướng dẫn sử dụng cũ vào mục 11
<p>HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>BẢO QUẢN Bảo quản ACUVAIL™ ở nhiệt độ từ 15° đến 30°C (59-86°F). Bảo quản ống thuốc trong gói, tránh ánh sáng. Gập kín đầu gói sau mỗi lần sử dụng.</p>	<p>12. BẢO QUẢN VÀ HẠN DÙNG HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p> <p>BẢO QUẢN 12.1. Bảo quản Bảo quản ACUVAIL™ ở nhiệt độ từ 15° đến 30°C (59-86°F) dưới 30°C. Bảo quản ống thuốc trong gói, tránh ánh sáng. Gập kín đầu gói sau mỗi lần sử dụng.</p> <p>12.2. Hạn dùng 24 tháng kể từ ngày sản xuất.</p>	Thay đổi cách trình bày và phông chữ Sửa điều kiện bảo quản cho phù hợp với quy định trong thông tư 44
<p>Ống thuốc chỉ được dùng một lần. Hủy bỏ ống sau mỗi lần sử dụng. Để xa tầm tay trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.</p>	<p>Ống thuốc chỉ được dùng một lần. Hủy bỏ ống sau mỗi lần sử dụng. Để xa tầm tay trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.</p>	Chuyên các câu khuyến cáo lên mục 11
<p><u>Nhà sản xuất</u> Allergan Sales, LLC Waco, Texas 76712, USA</p>	<p><u>Nhà sản xuất</u> 13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT Allergan Sales, LLC Waco, Texas 76712, Mỹ</p>	Thay đổi cách trình bày và phông chữ Cập nhật thông tin

<p>©2014 Allergan, Inc Các nhãn hiệu ® và ™ thuộc sở hữu của Allergan, Inc. Ngày sửa đổi: Tháng 08 năm 2014</p>	<p>14. NGÀY SỬA ĐỔI (điền ngày phê duyệt của Bộ Y tế)</p> <p>© 2014 20xx Allergan Inc. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan. Các nhãn hiệu ® và ™ thuộc sở hữu của Allergan, Inc. Ngày sửa đổi: Tháng 08 năm 2014 Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng.</p> 	<p>Cập nhật nội dung về trademark, copyright theo quy định về nhãn của Allergan toàn cầu.</p>
---	--	---



TỜ THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

1. Tên thuốc: **ACUVAIL™**

2. Khuyến cáo

Thuốc bán theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.



Ông thuốc chỉ được dùng một lần. Hủy bỏ ống sau mỗi lần sử dụng.

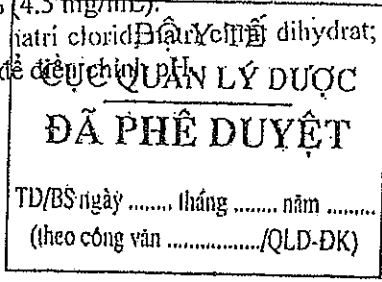
Đề xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

3. Thành phần

Hoạt chất: ketorolac tromethamin 0.45% (4.5 mg/mL).

Tá dược: Natri carboxymethylcellulose; natri clorid; natri cacbonat dihydrat; và nước tinh khiết với natri hydroxid và/hoặc acid hydrochloric để điều chỉnh pH.



4. Mô tả

4.1. Dạng bào chế

Dung dịch nhỏ mắt.

4.2. Mô tả dạng bào chế

Dung dịch nhỏ mắt vô khuẩn, không chứa chất bảo quản.

5. Quy cách đóng gói

ACUVAIL™ là dung dịch vô khuẩn đóng trong ống LDPE trong suốt, dùng một lần, chứa trong 6 gói, mỗi gói có 5 ống. Hộp 30 ống x 0,4 mL.

6. Thuốc dùng cho bệnh gì

ACUVAIL™ được chỉ định để điều trị đau và viêm sau phẫu thuật đục thủy tinh thể.

7. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng

Thuốc nhỏ mắt

Liều dùng cho bệnh nhân

Nhỏ một giọt ACUVAIL™ vào mắt bị bệnh 2 lần mỗi ngày, bắt đầu 1 ngày trước khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, tiếp tục sử dụng vào ngày phẫu thuật, và sử dụng trong suốt 2 tuần đầu tiên sau phẫu thuật.

Liều dùng vào ngày phẫu thuật bởi nhân viên y tế

Khoảng hai giờ trước khi phẫu thuật, nhỏ một giọt khoảng mỗi 20 phút bởi nhân viên y tế với tổng số là ba giọt. Nhỏ thêm một giọt trước khi xuất viện.

8. Khi nào không nên dùng thuốc này

Chống chỉ định dùng ACUVAIL™ đối với những bệnh nhân đã biết quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

9. Tác dụng không mong muốn

Do các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ xảy ra phản ứng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ xảy ra phản ứng phụ trong các nghiên cứu lâm sàng của một thuốc khác và không thể phản ánh tỷ lệ xảy ra trong thực tế.

Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng

Các tác dụng phụ thường gặp nhất đã được báo cáo ở 1-6% bệnh nhân bao gồm tăng áp lực nội nhãn, sung huyết kết mạc và/hoặc xuất huyết, phù giác mạc, đau mắt, nhức đầu, chảy nước mắt và nhìn mờ. Một số trọng những tác dụng phụ này có thể là hậu quả của phẫu thuật đục thủy tinh thể.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng hậu mãi. Do các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không phải luôn luôn có thể ước tính đáng tin cậy về tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng thuốc.

Viêm loét giác mạc.

10. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này
ACUVAIL™ có thể dùng đồng thời với các thuốc nhỏ mắt dùng tại chỗ khác như các thuốc chủ vận alpha, kháng sinh, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế carbonic anhydrase, thuốc làm liệt cơ thể mi và thuốc giãn đồng tử. Các thuốc này cần nhỏ cách xa nhau ít nhất 5 phút.

11. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc
Xin hỏi ý kiến bác sĩ.

12. Cần bảo quản thuốc này như thế nào
Bảo quản dưới 30°C. Bảo quản ống thuốc trong gói, tránh ánh sáng. Gấp kín đầu gói sau mỗi lần sử dụng.

13. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều
Dùng quá liều thường không gây ra các vấn đề cấp tính.

14. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo
Nếu lỡ uống phải, hãy uống thêm nước để pha loãng thuốc.

15. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Mẫn cảm chéo

Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân trước đó đã từng có biểu hiện mẫn cảm với các thuốc này

Chảy máu

Cần thận trọng ở những bệnh nhân đã biết có xu hướng chảy máu hoặc đang dùng các thuốc khác có thể làm kéo dài thời gian chảy máu.

Làm chậm liền vết thương

Dùng đồng thời các thuốc NSAID dùng tại chỗ và các steroid dùng tại chỗ có thể làm tăng khả năng làm vết thương lâu lành.

IN
DA
HÓ

Ảnh hưởng đến giác mạc

Những bệnh nhân có biểu hiện tổn thương biểu mô giác mạc cần ngưng dùng thuốc NSAID ngay lập tức và cần được theo dõi chặt chẽ tình trạng giác mạc.

Các thuốc NSAID dùng tại chỗ nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị phẫu thuật mắt phức tạp, cắt bỏ dây thần kinh giác mạc, khiếm khuyết biểu mô giác mạc, đái tháo đường, các bệnh ở bề mặt mắt (ví dụ hội chứng khô mắt), viêm khớp dạng thấp, hoặc phẫu thuật mắt nhiều lần trong một thời gian ngắn có thể bị tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng phụ trên giác mạc và có thể đe dọa đến thị lực.

Kinh nghiệm hậu mãi với các thuốc NSAID dùng tại chỗ cũng cho thấy dùng thuốc nhiều hơn 24 giờ trước khi phẫu thuật hoặc dùng quá 14 ngày sau khi phẫu thuật có thể làm tăng nguy cơ xảy ra và mức độ trầm trọng của tác dụng phụ trên giác mạc.

Mang kính sát tròng

Không nên dùng ACUVAIL™ khi đang mang kính sát tròng.

Tổn thương mắt và nhiễm bẩn

Cần chỉ dẫn cho bệnh nhân tránh để đầu nhỏ giọt của lọ thuốc chạm vào mắt hoặc các cấu trúc xung quanh mắt để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt.

Mỗi lọ chỉ điều trị duy nhất một lần cho mắt bị bệnh. Loại bỏ bất kỳ dung dịch nào còn lại trong lọ ngay sau khi sử dụng.

Phụ nữ có thai và cho con bú

Chỉ nên dùng ACUVAIL™ trong thai kỳ nếu lợi ích có thể đạt được cho mẹ lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra trên thai nhi.

Cần tránh dùng ACUVAIL™ trong giai đoạn cuối của thai kỳ.

Cần thận trọng khi dùng ACUVAIL™ cho bà mẹ đang cho con bú.

Dùng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em dưới 3 tuổi chưa được xác định.

Dùng ở người cao tuổi

Không quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ.

Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không chắc có ảnh hưởng khi dùng thuốc nhỏ mắt này, dù vậy cần cảnh báo bệnh nhân về khả năng bị nhìn mờ trong khi sử dụng ACUVAIL™, hiện tượng này có thể ảnh hưởng có hại đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

16. Khi nào nên thông báo với bác sĩ
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

17. Hạn dùng
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tên, địa chỉ nhà sản xuất

Allergan Sales, LLC
Waco, Texas 76712, Mỹ.

19. Ngày sửa đổi
(điền ngày phê duyệt của Bộ Y tế)

© 20xx Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.
Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng.