

áp (>1/100, <1/100): viêm mũi, khô mũi  
loạn tiêu hóa  
rồng gập (>1/100, <1/10): khô miệng  
áp (>1/1000, <1/100): sai vị giác, tiêu chảy, buồn nôn  
loạn da và mô dưới da  
rồng gập (>1/100, <1/10): phù mí mắt, ngứa mí mắt, ban đỏ mí mắt  
áp (>1/1000, <1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng  
loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng  
ướt gập (>1/100, <1/10): tình trạng suy nhược  
t nghiêm:  
ướt gập (>1/100, <1/10): bất thường LFT.  
loạn hệ miễn dịch  
gập (>1/1000, <1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng

### c phản ứng phụ bổ sung

c phản ứng phụ bổ sung đã được ghi nhận với một trong các thành phần và cũng có khả năng xảy ra với COMBIGAN™:

**brimonidin**  
ổ loạn ở mắt: viêm màng mắt-thể mi (viêm màng mạch nhỏ trước), viêm màng mắt, co đồng tử  
ổ loạn hệ miễn dịch: quá mẫn, phản ứng da (bao gồm ban đỏ, phù mắt, ngứa, phát ban), giãn mạch  
ổ loạn tâm thần: mất ngủ  
ổ loạn tim: đánh trống ngực/loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh)  
ổ loạn mạch: hạ huyết áp, ngất  
ổ loạn hô hấp, ngực và trung thất: triệu chứng đường hô hấp trên, khó thở  
ổ loạn tiêu hóa: các triệu chứng tiêu hóa  
ổ loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng: phản ứng dị ứng toàn thân

**molol**  
ổ loạn ở mắt: giảm sự nhạy cảm của giác mạc, song thị, sa mí mắt, bong hắc mạc (sau phẫu thuật lọc), thay đổi khúc xạ lo ngừng dùng liệu pháp co đồng tử trong một số trường hợp), phù hoàng điểm dạng nang, viêm giác mạc, bệnh giả emphigius

ổ loạn tâm thần: mất ngủ, ác mộng, giảm ham muốn tình dục, thay đổi hành vi và rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, iất định hướng, ảo giác, mất trí nhớ, bồn chồn

ổ loạn hệ thần kinh: mất trí nhớ, tăng các dấu hiệu và triệu chứng nhược cơ năng, dị cảm, thiếu máu cục bộ ở não, tai biến mạch máu não

ổ loạn tai và mô dẹt: ù tai  
ổ loạn tim: chẹn tim, ngừng tim, loạn nhịp, nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất, suy tim, đau ngực, phù, phù phổi, đau thắt ngực

ổ loạn mạch: hạ huyết áp, tai biến mạch máu não, đi khập khiễng, hiện tượng Raynaud, bàn tay và bàn chân lạnh.  
ổ loạn hô hấp, ngực và trung thất: co thắt phế quản (chủ yếu là ở những bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản từ trước), hổ thở, ho, suy hô hấp, sung huyết mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên

ổ loạn hệ miễn dịch (hay còn gọi là quá mẫn hoặc rối loạn miễn dịch): phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm phản vên, phù mạch, phát ban toàn thân và khu trú, ngứa, nổi mề đay, lupus ban đỏ hệ thống  
ổ loạn da và mô dưới da: rụng lông tóc, ban dạng vẩy nền hoặc tăng nặng bệnh vẩy nến, phát ban da  
ổ loạn cơ xương, mô liên kết và xương: lupus ban đỏ hệ thống, đau cơ

ổ loạn thận và tiết niệu: giảm ham muốn tình dục, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tinh dục.  
ổ loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng: phù nề, đau ngực  
ổ loạn hệ miễn dịch (hay còn gọi là quá mẫn hoặc rối loạn miễn dịch): phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm phản vên, phù mạch, phát ban toàn thân và khu trú, ngứa, nổi mề đay, lupus ban đỏ hệ thống  
ổ loạn chuyển hóa và dinh dưỡng (hay còn gọi là rối loạn nội tiết): hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường)

### kinh nghiệm hậu mại

cả phản ứng phụ của thuốc sau đây đã được báo cáo kể từ khi COMBIGAN™ được bán trên thị trường. Do các phản ứng này được báo cáo từ nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể ước tính tần suất:  
ổ loạn ở mắt: Nhìn mờ  
ổ loạn mạch: Hạ huyết áp  
ổ loạn da và mô dưới da: Ban đỏ ở mặt

### 10. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu hiện có còn hạn chế về quá liều ở người với việc sử dụng COMBIGAN™. Nhịp tim chậm đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ, nên duy trì đường thở thông thoáng.  
Đã có báo cáo quá liều do vô ý với dung dịch nhỏ mắt timolol dẫn đến tác dụng toàn thân tương tự như đã thấy với các thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân như chóng mặt, nhức đầu, thờ ngẩn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và ngừng tim.

#### Brimonidin

Trong trường hợp brimonidin được dùng như một phần trong điều trị y khoa về glaucoma bẩm sinh, các triệu chứng quá liều brimonidin như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giảm thân nhiệt và ngừng thở đã được ghi nhận ở một vài trẻ sơ sinh đang điều trị bằng brimonidin.  
Đã có báo cáo về quá liều đường uống các chất chủ vận alpha-2 khác gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, ngủ lịm, buồn ngủ, nhịp tim chậm, loạn nhịp, co đồng tử, ngừng thở, giảm trương lực, giảm thân nhiệt, suy hô hấp và cơn co giật.

#### Timolol

Các triệu chứng quá liều timolol toàn thân như: nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, nhức đầu, chóng mặt và ngừng tim. Thẩm tách máu *in vitro*, sử dụng <sup>14</sup>C timolol thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được thẩm tách dễ dàng khỏi những chất dịch này, tuy nhiên, một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy timolol không dễ dàng thẩm tách.  
Nếu xảy ra quá liều cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

### 11. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Thuốc kê 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  
Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.  
Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

### 12. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN VÀ HẠN DÙNG

**12.1. Điều kiện bảo quản**  
Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton, tránh ánh sáng.

**12.2. Hạn dùng**  
21 tháng kể từ ngày sản xuất.  
Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở nắp.

### 13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

**Allergan Pharmaceuticals Ireland**  
Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland

### 14. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG

08 / 06 / 2017.  
© 2017 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.  
Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng.

71871V010



### Rx Thuốc bán theo đơn

## COMBIGAN™ Dung dịch nhỏ mắt

Brimonidin tartrat 2 mg/mL và timolol 5 mg/mL

### TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

**1. TÊN THUỐC: COMBIGAN™**  
**2. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC**  
Mỗi mL chứa:  
Hoạt chất: Brimonidin tartrat 2,0 mg và timolol maleat 6,8 mg (tương đương với 5 mg timolol).  
Tá dược: Benzalkonium clorid, natri phosphat monobasic monohydrat, natri phosphat dibasic heptahydrat, acid hydrochloric hoặc natri hydroxid để điều chỉnh pH, nước tinh khiết.

**3. DẠNG BẢO CHẾ**  
Dung dịch nhỏ mắt

### 4. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC

**4.1. Các đặc tính dược lực học:**  
Nhóm dược học-điều trị: Dạng phối hợp dùng trong nhãn khoa giữa chế phẩm điều trị glaucoma và co đồng tử – thuốc chẹn beta-timolol  
Mã ATC: S01ED 51

**Cách tác dụng**  
COMBIGAN™ gồm có 2 hoạt chất: brimonidin tartrat và timolol maleat. Hai thành phần này làm giảm sự tăng áp suất nội nhãn (IOP) bằng cơ chế tác dụng bổ sung và tác dụng kết hợp dẫn đến giảm áp suất nội nhãn hơn nữa so với khi dùng đơn thuần một trong hai thành phần này. COMBIGAN™ có khởi phát tác dụng nhanh. Brimonidin tartrat là một chất chủ vận thụ thể adrenergic alpha-2 chọn lọc gấp 1000 lần đối với thụ thể adrenalin alpha-2 so với thụ thể adrenalin alpha-1. Tính chọn lọc này dẫn đến không làm giãn đồng tử và không làm co mạch ở các vi mạch liên quan với ghép võng mạc ở người. Brimonidin tartrat được cho là làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) bằng cách ức chế dòng thủy dịch chảy vào và làm tăng dòng thủy dịch thoát ra qua màng mạch nhỏ-cứng mạc.  
Timolol là một thuốc chẹn thụ thể adrenergic beta, và beta, không chọn lọc, không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại đáng kể, làm suy yếu co tim trực tiếp, hoặc tác dụng gây tê tại chỗ (ổn định màng). Timolol làm giảm áp suất nội nhãn bằng cách làm giảm sự tạo thành thủy dịch. Cơ chế chính xác của tác dụng này chưa được xác định rõ nhưng có thể là do ức chế sự tăng tổng hợp AMP vòng do sự kích thích beta-adrenergic nội sinh

**4.2. Các đặc tính dược động học:**  
COMBIGAN™  
Nồng độ brimonidin và timolol trong huyết tương đã được xác định trong một nghiên cứu chéo so sánh đơn trị liệu với liều trị COMBIGAN™ ở những người khỏe mạnh. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) đối với brimonidin hoặc timolol giữa COMBIGAN™ và các đơn trị liệu tương ứng.

Trị số nồng độ cao nhất trong huyết tương (C<sub>max</sub>) trung bình đối với brimonidin và timolol sau khi dùng COMBIGAN™ I 0,0327 ng/mL đối với brimonidin và 0,406 ng/mL đối với timolol.

**Brimonidin**  
Sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt 0,2% ở người, nồng độ brimonidin trong huyết tương thấp. Brimonidin không được chuyển hóa mạnh ở mắt người và sự gắn với protein huyết tương người khoảng 29%. Thời gian bán hủy biểu kiến trung bình trong tuần hoàn toàn thân khoảng 3 giờ sau khi dùng tại chỗ ở người. Sau khi dùng đường uống ở người, brimonidin được hấp thu tốt và được đào thải nhanh. Phần lớn liều dùng (khoảng 74% liều dùng) được bài tiết dưới dạng các chỉ chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 5 ngày, một lượng nhỏ liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc ban đầu trong nước tiểu. Trong các nghiên cứu *in vitro* dùng gan động vật và gan người, cho thấy là sự chuyển hóa phần lớn được thực hiện bởi aldehyd oxidase và cytochrom P450. Vì vậy, sự đào thải toàn thân dường như chủ yếu là qua sự chuyển hóa ở gan. Brimonidin gắn mạnh với melanin và có thể phức hội trong mô mắt mà không có bất kỳ tác dụng nào không thuận lợi. Sự tích lũy brimonidin không xảy ra khi không có melanin.

Bimonidin không được chuyển hóa ở mức độ cao trong mắt người.  
**Timolol**  
Sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt 0,5% ở người đã phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ đỉnh của timolol là 898 ng/ml trong thủy dịch sau khi nhỏ 1 giờ. Một phần của liều này được hấp thu toàn thân và được chuyển hóa mạnh ở gan. Thời gian bán thải biểu kiến của timolol trong huyết tương là 4 giờ. Timolol được chuyển hóa một phần ở gan, timolol và các chỉ chuyển hóa của nó được bài tiết qua thận. Timolol không gắn mạnh với protein huyết tương

### 5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Lọ polyethylene màu trắng tỷ trọng thấp với nắp vặn bằng polystyrene. Mỗi lọ chứa thể tích 5 mL.  
Hộp 1 lọ 5 mL.

### 6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH

**6.1. Chỉ định**  
Làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) ở những bệnh nhân bị glaucoma góc mở mạn tính hoặc tăng nhãn áp đáp ứng không đủ với các thuốc chẹn beta dùng tại chỗ.  
**6.2. Liều dùng và cách dùng**  
**Thuốc nhỏ mắt**  
*Liều khuyến cáo ở người lớn (kể cả người cao tuổi)*  
Liều khuyến cáo là một giọt COMBIGAN™ nhỏ vào mắt bệnh 2 lần/ngày cách nhau khoảng 12 giờ. Nếu dùng nhiều hơn m loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc khác nhau phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.  
Cũng như bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để làm giảm khả năng hấp thu toàn thân, nên ấn vào túi lệ ở góc mắt giữa (bit điể lệ) trong 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ mỗi giọt.  
*Sử dụng trong suy thận và suy gan.*  
COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này.  
*Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên.*  
Không được dùng COMBIGAN™ cho trẻ sơ sinh (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và phần QUÁ LIỀU).  
Độ an toàn và hiệu quả của COMBIGAN™ ở trẻ em và thiếu niên chưa được xác định, vì vậy không khuyến dùng thuốc n cho trẻ em và thiếu niên.  
Để tránh nhiễm bẩn mắt hoặc thuốc nhỏ mắt, không để đầu nhỏ giọt chạm vào bất kỳ bề mặt nào.

### 6.3. Chống chỉ định

- Bệnh đường hô hấp tái hoạt động bao gồm hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.
- Nhịp tim chậm xoang, hội chứng suy nút xoang, bloc nút xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 không được kiểm soát bằng một máy tạo nhịp tim (pace-maker), suy tim rõ, sốc do tim
- Sử dụng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (trẻ em dưới 2 tuổi, xem phần SỬ DỤNG Ở TRẺ EM).
- Bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).

