

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
TRƯỚC KHI DÙNG.  
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI  
Y KIẾN BÁC SỸ.**

**THÀNH PHẦN HOẠT CHẤT**

Mỗi ml dung dịch chứa 2,0 mg brimonidine tartrate tương ứng với 1,3 mg brimonidine.

**THÀNH PHẦN TÁ ĐƯỢC**

Polyvinyl alcohol, natri clorid, natri citrat dihydrat, acid citric monohydrat, benzalkonium clorid, acid hydrocloric hoặc natri hydroxid, nước tinh khiết vừa đủ một lọ.

**DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC:** Dung dịch nhỏ mắt.

**MÔ TẢ:** Dung dịch trong suốt, màu vàng hơi xanh.

**CHỈ ĐỊNH**

Giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp góc mở hoặc tăng nhãn áp mắt.

- Dùng đơn trị liệu ở những bệnh nhân chống chỉ định điều trị bằng thuốc chẹn beta tại chỗ.
- Là liệu pháp phụ trợ cho các thuốc giảm áp lực nội nhãn khác khi IOP mục tiêu không đạt được với một thuốc đơn lẻ.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG**

**Liều khuyến cáo ở người lớn (bao gồm cả người cao tuổi)**

Liều khuyến cáo là một giọt BRIMOGEN vào mắt bị bệnh hai lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ. Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi. Như với bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để giảm nguy cơ hấp thu toàn thân, cần dùng ngón tay ấn vào túi lệ ở chỗ khóc mắt (chỗ tắc lệ) trong một phút. Điều này nên được thực hiện ngay lập tức sau khi nhỏ thuốc. Nếu dùng hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các loại thuốc khác nhau phải được nhỏ cách nhau 5-15 phút.

**Người suy gan và suy thận**

BRIMOGEN chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận hoặc gan.

**Bệnh nhi**

Không có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện ở thanh thiếu niên (12 đến 17 tuổi). Không khuyến cáo sử dụng BRIMOGEN cho trẻ em dưới 12 tuổi và chống chỉ định ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 2 tuổi. Các phản ứng có hại nghiêm trọng đã được biết có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh. Sự an toàn và hiệu quả của BRIMOGEN chưa được thiết lập ở trẻ em.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn với brimonidine tartrate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Trẻ sơ sinh và nhũ nhi.
- Bệnh nhân đang điều trị với thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) và bệnh nhân dùng thuốc chống trầm cảm có ảnh hưởng đến sự dẫn truyền noradrenergic (ví dụ như thuốc chống trầm cảm ba vòng và mianserin).

**NHỮNG LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC**

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên, đặc biệt là trẻ trong độ tuổi 2-7 và/hoặc cân nặng < 20 kg, nên được điều trị thận trọng và theo dõi chặt chẽ độ tỷ lệ buồn ngủ cao.

Cần thận trọng khi điều trị với bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng hoặc không ổn định và không kiểm soát được.

Một số bệnh nhân (12,7%) trong các thử nghiệm lâm sàng có phản ứng dị ứng ở mắt với BRIMOGEN. Nếu quan sát thấy phản ứng dị ứng, nên ngừng điều trị BRIMOGEN. Nên sử dụng thận trọng BRIMOGEN ở bệnh nhân trầm cảm, suy mạch máu não hoặc mạch vành, hiện tượng Raynaud, hạ huyết áp thể đứng hoặc viêm mạch tạo huyết khối tắc nghẽn. BRIMOGEN chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; thận trọng khi sử dụng trong điều trị bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Chất bảo quản trong Brimogan, benzalkonium chloride, có thể gây kích ứng mắt. Tránh tiếp xúc với kính áp tròng mềm. Tháo kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc và

chờ ít nhất 15 phút trước khi lắp lại. Thuốc có thể làm mờ kính áp tròng mềm.

**SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Sự an toàn khi sử dụng thuốc trong quá trình mang thai ở người chưa được thiết lập. Trong các nghiên cứu trên động vật, brimonidine tartrate không gây quái thai. Ở thỏ, brimonidine tartrate, ở nồng độ huyết tương cao hơn ở người, đã cho thấy làm tăng tổn hại giai đoạn phát triển sớm và giảm phát triển sau khi sinh. BRIMOGEN nên được sử dụng trong khi mang thai khi và chỉ khi lợi ích điều trị cho người mẹ hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với thai nhi.

Người ta không biết liệu brimonidine có được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Thuốc được bài tiết trong sữa của chuột cho con bú. Không nên sử dụng BRIMOGEN ở phụ nữ cho con bú.

**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

BRIMOGEN có thể gây mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ, có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. BRIMOGEN có thể gây ra mờ và/hoặc tầm nhìn bất thường, có thể làm giảm khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc, đặc biệt là vào ban đêm hoặc khi ánh sáng giảm. Bệnh nhân nên đợi cho đến khi các triệu chứng này không còn trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

**TƯƠNG TÁC THUỐC**

Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể chưa được tiến hành với BRIMOGEN, nên xem xét khả năng tác dụng tiềm tàng và tăng thêm khi dùng với thuốc ức chế thần kinh trung ương (rượu, các barbiturat, các opiat, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê).

Không có dữ liệu về mức độ catecholamine trong máu sau khi dùng BRIMOGEN. Tuy nhiên, cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và hấp thụ các amine tuần hoàn, ví dụ: chlorpromazine, methylphenidate, reserpine. Sau khi dùng BRIMOGEN, đã ghi nhận giảm huyết áp không đáng kể về mặt lâm sàng ở một số bệnh nhân. Thận trọng khi sử dụng các loại thuốc như thuốc hạ huyết áp và/hoặc glycosid tim đồng thời với BRIMOGEN.

Cần thận trọng khi bắt đầu (hoặc thay đổi liều) một thuốc tác dụng toàn thân dùng đồng thời (bất kể dạng dược phẩm nào) có thể tương tác với thuốc chủ vận  $\alpha$ -adrenergic hoặc cản trở tác động của chúng, tức là chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể adrenergic. (ví dụ: isoprenaline, prazosin).

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tác dụng phụ không mong muốn thường gặp nhất là khô miệng, tăng nhãn áp và cảm giác nóng ran/châm chích, xảy ra trong 22 đến 25% bệnh nhân. Các phản ứng này thường thoáng qua và không phổ biến tới mức độ nghiêm trọng đòi hỏi phải ngừng điều trị.

Các triệu chứng của phản ứng dị ứng ở mắt xảy ra ở 12,7% đối tượng (gây ngừng điều trị ở 11,5% đối tượng) trong các thử nghiệm lâm sàng với khởi phát từ 3 đến 9 tháng ở đa số bệnh nhân.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Các thuật ngữ sau đã được sử dụng để phân loại sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn: *Rất thường gặp* ( $\geq 1/10$ ); *Thường gặp* ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); *Ít gặp* ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); *Hiếm gặp* ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); *Rất hiếm gặp* ( $< 1/10.000$ ), *không rõ* (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

**Rối loạn tim mạch**

*Ít gặp:* Đánh trống ngực/loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh).

**Rối loạn hệ thần kinh**

*Rất thường gặp:* Nhức đầu, buồn ngủ.

*Thường gặp:* Chóng mặt, vị giác bất thường.

*Rất hiếm gặp:* Ngất.

**Rối loạn mắt**

*Bất thường gặp:* Kích ứng mắt bao gồm các phản ứng dị ứng (sung huyết, cảm giác nóng rát và châm chích, ngứa, cảm giác có dị vật

trong mắt, nang kết mạc), nhìn mờ

**Thường gặp:** Kích ứng cục bộ (sung huyết và phù nề mí mắt, viêm bờ mi, phù kết mạc và xuất huyết, nhức mắt và chảy nước mắt), sợ ánh sáng, xói mòn và đục giác mạc, khô mắt, kết mạc tái nhợt, bất thường về tầm nhìn, viêm kết mạc

**Rất hiếm gặp:** Viêm màng mắt (viêm màng bồ đào trước), hẹp đồng tử

**Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**

**Thường gặp:** Các triệu chứng hô hấp trên

**Ít gặp:** Khô mũi

**Hiếm gặp:** Khó thở

**Rối loạn tiêu hóa**

**Rất thường gặp:** Khô miệng

**Thường gặp:** Các triệu chứng tiêu hóa

**Rối loạn mạch máu**

**Rất hiếm gặp:** Tăng huyết áp, hạ huyết áp

**Rối loạn toàn thân và tại chỗ**

**Rất thường gặp:** Mệt mỏi

**Thường gặp:** Suy nhược

**Rối loạn hệ miễn dịch**

**Ít gặp:** Phản ứng dị ứng toàn thân

**Rối loạn tâm thần**

**Ít gặp:** Trầm cảm

**Rất hiếm gặp:** Mất ngủ

Trong trường hợp brimonidine đã được sử dụng như một phần của điều trị bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh, đã có báo cáo các triệu chứng quá liều brimonidine như mất ý thức, hạ huyết áp, hạ natri máu, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt, tím tái và ngưng thở ở trẻ sơ sinh và nữ nhi dùng brimonidine.

Trong một nghiên cứu 3 tháng, giai đoạn 3 ở trẻ từ 2-7 tuổi bị tăng nhãn áp, không được kiểm soát đầy đủ bởi thuốc chẹn beta, tỷ lệ buồn ngủ cao (55%) được báo cáo với BRIMOGAN trong điều trị phụ trợ. Ở 8% trẻ em, điều này là nghiêm trọng và dẫn đến ngưng điều trị trong 13%. Tỷ lệ buồn ngủ giảm dần theo độ tuổi tăng, ít nhất là ở nhóm 7 tuổi (25%), nhưng bị ảnh hưởng nặng hơn, xảy ra thường xuyên hơn ở những trẻ nặng  $\leq 20$  kg (63%) so với cân nặng  $> 20$  kg (25%).

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

**Quá liều nhãn khoa:** Chưa có kinh nghiệm dùng quá liều ở người lớn khi nhỏ mắt. Tuy nhiên, các triệu chứng quá liều brimonidine (bao gồm mất ý thức, hạ huyết áp, hạ natri máu, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt, tím tái và ngưng thở) đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh và nữ nhi dùng BRIMOGAN như là một phần của điều trị bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh.

**Quá liều toàn thân do vô tình uống phải:**

Đã ghi nhận hai trường hợp người lớn gặp tác dụng phụ sau khi vô ý uống 9-10 giọt BRIMOGAN. Các đối tượng trải qua một thời gian hạ huyết áp, sau đó một người tăng huyết áp đối ngược khoảng 8 giờ sau khi uống. Cả hai được báo cáo đã hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ. Không ghi nhận có tác dụng phụ ở trường hợp thứ ba, người cũng uống một lượng không rõ của BRIMOGAN.

Các báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng sau khi các đối tượng nhi khoa vô tình uống BRIMOGAN đã được công bố hoặc báo cáo. Các đối tượng có triệu chứng suy nhược hệ thần kinh trung ương, thường là hôn mê tạm thời hoặc giảm ý thức; hạ huyết áp, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt và ngưng thở, và phải nhập viện để được chăm sóc đặc biệt bằng cách đặt ống khí quản. Tất cả các đối tượng được báo cáo đã hồi phục hoàn toàn, thường trong vòng 6-24 giờ.

Đã có báo cáo khi uống quá liều các thuốc chủ vận alpha-2 khác gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, hôn mê, an thần, nhịp tim chậm, loạn nhịp tim, hẹp đồng tử, ngưng thở, giảm trương lực, hạ thân nhiệt, suy hô hấp và co giật.

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**Các đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc giống giao cảm trong điều trị bệnh tăng nhãn áp, mã ATC = S01EA 05.

Brimonidine là một chất chủ vận thụ thể adrenergic alpha-2 có tính chọn lọc gấp 1000 lần đối với thụ thể adrenergic alpha-2

so với thụ thể adrenergic alpha-1.

Sự chọn lọc này không dẫn đến sự giãn đồng tử và không gây co mạch trong các vi mạch liên quan đến ghép võng mạc ở người.

Sử dụng brimonidine tartrate tại chỗ làm giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở người và có ảnh hưởng tối thiểu trên các thông số tim mạch hoặc phổi.

Dữ liệu hạn chế cho thấy không có tác dụng phụ đối với bệnh nhân hen phế quản. BRIMOGAN có một tác dụng khởi đầu nhanh chóng, với tác dụng hạ nhãn áp đỉnh sau khi nhỏ thuốc 2 giờ. Trong hai nghiên cứu 1 năm, BRIMOGAN làm giảm IOP trung bình khoảng 4-6 mmHg.

Các nghiên cứu Fluorophotometric ở động vật và con người cho thấy brimonidine tartrate có cơ chế tác động kép. Người ta cho rằng BRIMOGAN có thể làm giảm IOP bằng cách giảm sản sinh thủy dịch và làm tăng cường thoát dịch qua mạc thể.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy BRIMOGAN có hiệu quả khi kết hợp với thuốc chẹn beta dùng tại chỗ. Các nghiên cứu ngắn hạn cũng cho thấy tác dụng của BRIMOGAN tăng lên khi kết hợp với travoprost (6 tuần) và latanoprost (3 tháng).

**Các đặc tính dược động học**

**a) Đặc tính chung**

Sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt 0,2% hai lần mỗi ngày trong 10 ngày, nồng độ trong huyết tương thấp ( $C_{max}$  trung bình là 0,06 ng/ml). Có một sự tích lũy nhẹ trong máu sau khi nhỏ mắt nhiều lần (2 lần mỗi ngày trong 10 ngày). Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trên 12 giờ ở trạng thái ổn định ( $AUC_{0-12h}$ ) là 0,31 ng\*giờ/ml, so với 0,23 ng\*giờ/ml sau liều đầu tiên. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 3 giờ ở người sau khi dùng thuốc nhỏ tại chỗ.

Gắn kết với protein huyết tương sau khi nhỏ thuốc ở người là khoảng 29%.

Sự gắn kết brimonidine với melanin trong các mô mắt có thể đảo ngược, cả trong *in vitro* và *in vivo*. Sau 2 tuần nhỏ mắt, nồng độ brimonidine trong móng mắt, thể mi và mạch mạc-võng mạc cao hơn từ 3 đến 17 lần so với sau liều duy nhất. Tích lũy không xảy ra trong trường hợp không có melanin.

Ý nghĩa của sự gắn kết melanin ở người không rõ ràng. Tuy nhiên, không thấy phản ứng bất lợi ở mắt ở bệnh nhân được điều trị bằng BRIMOGAN lên đến một năm, cũng không có độc tính đáng kể ở mắt trong một nghiên cứu an toàn mắt một năm ở khi nhỏ khoảng 4 lần liều khuyến cáo của brimonidine tartrate.

Sau khi cho đối tượng nam giới uống, brimonidine được hấp thụ tốt và thải trừ nhanh chóng. Phần lớn liều (khoảng 75% liều) được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng năm ngày; không có phần thuốc không thay đổi nào được phát hiện trong nước tiểu. Các nghiên cứu *in vitro*, sử dụng con động vật và gan người, cho thấy sự chuyển hóa qua trung gian chủ yếu bởi aldehyde oxidase và cytochrome P450. Do đó, việc thải trừ toàn thân dường như chủ yếu là chuyển hóa qua gan.

**Dữ liệu động học**

Không quan sát thấy có sai lệch lớn từ tỷ lệ theo liều dùng đối với  $C_{max}$  và AUC trong huyết tương sau khi nhỏ một liều duy nhất của dung dịch 0,08%, 0,2% và 0,5%.

**b) Dược động học ở người già**

$C_{max}$ , AUC và thời gian bán thải của brimonidine ở người cao tuổi (đối tượng từ 65 tuổi trở lên) tương tự với người trẻ tuổi sau liều duy nhất, cho thấy rằng sự hấp thụ và thải trừ của thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác.

Dựa trên dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng 3 tháng, bao gồm bệnh nhân cao tuổi, phơi nhiễm toàn thân với brimonidine là rất thấp.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 1 lọ 5 ml

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Không được sử dụng sau khi mở nắp lọ thuốc quá 28 ngày.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:** TCCS

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

COOPER S.A. PHARMARCEUTICALS

64 Aristovoulou Street,

11853 Athens, Hy Lạp