

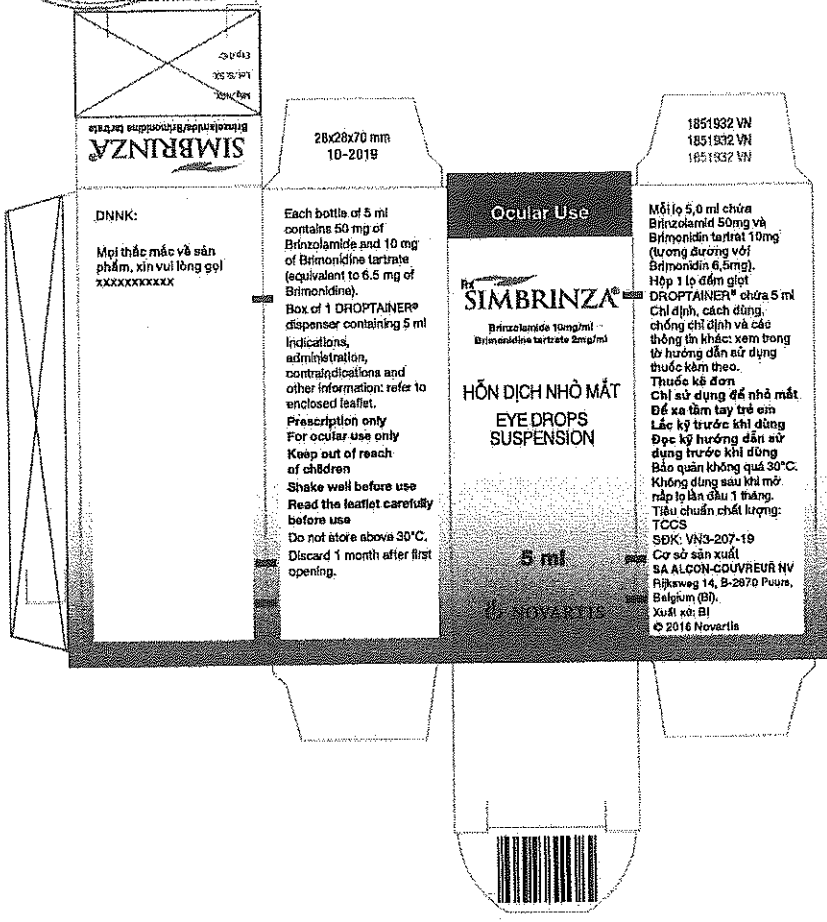
Nhãn hộp

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

ĐD/BS ngày 29 tháng 01 năm 2021
(theo công văn 561/...../QLD-ĐK)

GRAIN DIRECTION

Handwritten signature



SIMBRINZA
Brimonidine/Brimonidine tartrate

28x28x70 mm
10-2019

1851932 VN
1851932 VN
1851932 VN

DNNK:

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi xxxxxxxxxxxxxxx

Each bottle of 5 ml contains 50 mg of Brinzolamide and 10 mg of Brimonidine tartrate (equivalent to 6.5 mg of Brimonidine).
Box of 1 DROPTAINER® dispenser containing 5 ml
Indications, administration, contraindications and other information: refer to enclosed leaflet.
Prescription only
For ocular use only
Keep out of reach of children
Shake well before use
Read the leaflet carefully before use
Do not store above 30°C.
Discard 1 month after first opening.

Ocular Use
SIMBRINZA
Brimonidine 10mg/ml - Brimonidine tartrate 2mg/ml
**HỖN DỊCH NHỎ MẮT
EYE DROPS
SUSPENSION**
5 ml

Mỗi lọ 5,0 ml chứa Brinzolamid 50mg và Brimonidin tartrat 10mg (tương đương với Brimonidin 6,5mg).
Hộp 1 lọ kèm giọt DROPTAINER® chứa 5 ml
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Thuốc kê đơn
Chỉ sử dụng để nhỏ mắt.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Bảo quản không quá 30°C.
Không dùng sau khi mở nắp lọ lần đầu 1 tháng.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCOS
SEK: VN3-207-19
Cơ sở sản xuất: SA ALCON-COUVREUR NV Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium (B).
Xuất xứ: Bỉ
© 2016 Novartis



Printing Colours:	Black PANTONE 259 C PANTONE 361 C
Technical Colours:	Cutting VarnishFree

Nhãn trực tiếp



85193

Mỗi lọ 5,0 ml chứa
Brimonidol 50mg và
Bimatoprost 10mg (tương đương với
Brimonidol 6,5mg).

SIMBRINZA®
Hỗn dịch nhỏ mắt

SA ALCON-COUVREUR NV
NL

5ml

© 2011 Novartis

Handwritten signature

Printing Colours:	Black PANTONE 430 C PANTONE 361 C PANTONE 259 C
Technical Colours:	Cutting



**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 13930/QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung của hướng dẫn
sử dụng

Hà Nội, ngày 30 tháng 12 năm 2022

Kính gửi: Novartis Pharma Services AG
Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.
Văn phòng đại diện: Tầng 16, tòa nhà Geleximco Building, 36
Hoàng Cầu, quận Đống Đa, Hà Nội.

Tiếp theo Công văn số 17604/QLD-ĐK ngày 27/11/2020 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị và các tài liệu bổ sung có liên quan của Công ty (số tiếp nhận 156/BSTĐNN ngày 08/03/2021) về việc thay đổi nội dung của hướng dẫn sử dụng đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/09/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung của Công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý về việc thay đổi nội dung của hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Simbrinza, số đăng ký: VN3-207-19.

Tờ hướng dẫn sử dụng mới của thuốc được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

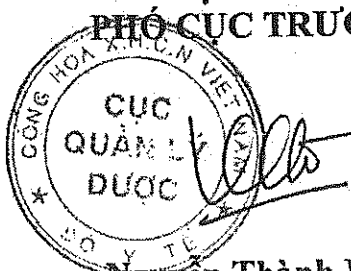
Sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với các nội dung cũ đã đề nghị thay đổi.

Cục Quản lý Dược thông báo để Công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

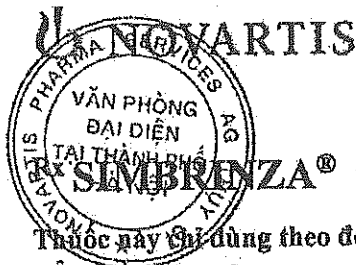
Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (NT).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Thành Lâm



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/BS ngày 30 tháng 12 năm 2022
(theo công văn 13.932/QLD-ĐK)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi ml chứa Brinzolamid 10 mg và Brimonidin tartrat 2 mg (tương đương với Brimonidin 1,3 mg).

Mỗi lọ 5,0 ml chứa Brinzolamid 50 mg và Brimonidin tartrat 10 mg (tương đương với Brimonidin 6,5 mg).

Thành phần tá dược:

Chất bảo quản: Benzalkonium clorid (0,03 mg/ml)

Propylen glycol, carbomer 974P, acid boric, mannitol, natri clorid, tyloxapol, acid hydrocloric và/hoặc natri hydroxyd (để điều chỉnh pH) và nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.

Hỗn dịch vô khuẩn, đồng nhất, màu trắng đến trắng ngà, pH 6,1 – 6,8, độ thẩm thấu 235 đến 310 mOsm/kg.

CHỈ ĐỊNH

Giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân người lớn bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp mà không kiểm soát đầy đủ được nhãn áp bằng đơn trị liệu (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Sử dụng cho người lớn (bao gồm cả người cao tuổi).

Liều được khuyến cáo là một giọt thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA vào mắt bị bệnh hai lần/ngày.

Quên liều

Nếu bỏ lỡ một liều, nên tiếp tục dùng liều tiếp theo như kế hoạch.

Suy gan và/hoặc suy thận



SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan, do đó thận trọng khi dùng thuốc cho đối tượng bệnh nhân này (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút) hoặc trên bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu. Do thành phần brinzolamid trong SIMBRINZA và chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận, chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho các bệnh nhân này (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SIMBRINZA ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2 đến 17 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có các dữ liệu.

Chống chỉ định dùng SIMBRINZA ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 2 tuổi trong việc làm giảm áp lực nội nhãn khi mắc glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp mà không đáp ứng với thuốc hạ nhãn áp đơn trị liệu bởi vì lo ngại về an toàn (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cách dùng

Chỉ sử dụng để nhỏ mắt

Bệnh nhân cần được hướng dẫn lắc kỹ lọ thuốc trước khi dùng.

Ấn vào ống lệ mũi và nhắm mắt trong 2 phút giúp làm giảm hấp thu toàn thân. Động tác này có thể giúp giảm tác dụng không mong muốn toàn thân và tăng tác dụng tại chỗ (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và dung dịch thuốc, cần thận trọng không để đầu nhỏ của lọ thuốc chạm vào mi mắt, vùng xung quanh hoặc các bề mặt khác. Bệnh nhân nên được hướng dẫn đóng chặt lọ khi không sử dụng.

Có thể sử dụng đồng thời SIMBRINZA với các thuốc nhỏ mắt tại chỗ khác để làm giảm áp lực nội nhãn. Nếu dùng hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các loại thuốc này phải dùng cách nhau ít nhất là 5 phút.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào trong mục Thành phần tá dược.
- Quá mẫn với các sulphonamid (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

NOVARTIS

- Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm có ảnh hưởng đến dẫn truyền noradrenergic (như các thuốc chống trầm cảm ba vòng và mianserin) (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**).
- Bệnh nhân suy thận nặng (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**),
- Bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu.
- Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thuốc này không được sử dụng qua đường tiêm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn không nuốt SIMBRINZA.

Tác dụng trên mắt

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân glôcôm góc hẹp và không khuyến cáo sử dụng thuốc cho các bệnh nhân này.

Ảnh hưởng có thể có của brinzolamid trên nội mô giác mạc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có giác mạc bị tổn thương (đặc biệt ở bệnh nhân có số tế bào nội mô thấp). Đặc biệt, bệnh nhân đeo kính áp tròng chưa được nghiên cứu, khuyến cáo theo dõi cẩn thận các bệnh nhân này khi dùng brinzolamid vì chất ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến quá trình hydrat hóa giác mạc và đeo kính áp tròng có thể làm tăng nguy cơ bệnh giác mạc (xem hướng dẫn thêm về đeo kính áp tròng ở mục “Benzalkonium clorid” bên dưới). Khuyến cáo theo dõi cẩn thận bệnh nhân có giác mạc bị tổn thương như bệnh nhân đái tháo đường hoặc loạn dưỡng giác mạc.

Brimonidin tartrat có thể gây phản ứng dị ứng ở mắt. Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng, nên ngừng điều trị.

Phản ứng quá mẫn chậm ở mắt đã được ghi nhận với brimonidin tartrat với một số báo cáo liên quan đến tăng áp lực nội nhãn.

Tác dụng tiềm tàng sau khi ngừng điều trị với SIMBRINZA chưa được nghiên cứu. Trong khi thời gian tác dụng giảm áp lực nội nhãn của SIMBRINZA chưa được nghiên cứu, tác dụng giảm áp lực nội nhãn của brinzolamid dự kiến kéo dài 5-7 ngày. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn của brimonidin có thể kéo dài hơn.

Tác dụng toàn thân

SIMBRINZA có chứa brinzolamid, một chất ức chế sulphonamid của carbonic anhydrase và mặc dù được dùng tại chỗ nhưng thuốc được hấp thu toàn thân. Các loại phản ứng bất lợi tương tự có liên quan đến sulphonamid có thể xảy ra với đường dùng tại chỗ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu phản ứng nghiêm trọng hoặc quá mẫn, nên ngừng sử dụng thuốc này.

Rối loạn tim

NOVARTIS

Sau khi dùng SIMBRINZA, sự giảm huyết áp nhẹ được quan sát ở một vài bệnh nhân. Nên thận trọng khi dùng SIMBRINZA đồng thời với các thuốc khác như thuốc hạ huyết áp và/hoặc các glycosid tim hoặc trên bệnh nhân có các bệnh tim mạch nặng hoặc không ổn định và không kiểm soát được (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Nên thận trọng khi sử dụng SIMBRINZA cho bệnh nhân bị trầm cảm, thiếu máu não hoặc mạch vành, hội chứng Raynaud, hạ huyết áp thể đứng hoặc viêm thuyên tắc mạch máu.

Rối loạn cân bằng acid-base

Rối loạn cân bằng acid-base đã được ghi nhận với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. SIMBRINZA có chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase, mặc dù dùng tại chỗ nhưng được hấp thu toàn thân. Các phản ứng bất lợi của các thuốc ức chế carbonic đường uống (như rối loạn cân bằng acid-base) có thể xuất hiện khi dùng tại chỗ (xem mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

SIMBRINZA nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận do nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho bệnh nhân suy thận nặng (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Suy gan

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan; nên thận trọng khi điều trị cho các bệnh nhân này (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Sự tỉnh táo

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo hoặc đòi hỏi sự phối hợp giữa các bộ phận của cơ thể ở bệnh nhân cao tuổi. Thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA được hấp thu toàn thân và do đó ảnh hưởng này có thể xuất hiện khi dùng tại chỗ (xem mục **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**).

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của SIMBRINZA trên trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2 đến 17 tuổi chưa được thiết lập. Các triệu chứng quá liều brimonidín (bao gồm mất ý thức, hạ huyết áp, giảm trương lực, chậm nhịp tim, hạ thân nhiệt, tím tái và khó thở) đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dùng thuốc nhỏ mắt brimonidín, một phần trong điều trị bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh. Do đó chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho trẻ em dưới 2 tuổi (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Điều trị cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên (đặc biệt trong khoảng từ 2-7 tuổi và/hoặc cân nặng < 20 kg) không được khuyến cáo vì liên quan đến tác dụng ngoại ý trên thần kinh trung ương (CNS) (xem mục **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**).

Benzalkonium clorid



SIMBRINZA có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng mắt và đã được biết có thể làm đổi màu kính áp tròng mềm. Tránh để thuốc tiếp xúc với kính áp tròng mềm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn tháo bỏ kính áp tròng trước khi dùng SIMBRINZA và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.

Benzalkonium clorid đã được ghi nhận gây kích ứng và các triệu chứng khô mắt và có thể ảnh hưởng đến màng nước mắt và bề mặt giác mạc. Nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân khô mắt và trên bệnh nhân có thể bị tổn thương giác mạc. Bệnh nhân nên được theo dõi khi điều trị kéo dài.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu được thực hiện với SIMBRINZA.

Chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase và bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm có ảnh hưởng đến dẫn truyền noradrenergic (như các thuốc chống trầm cảm ba vòng và mianserin), (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể làm giảm đáp ứng hạ nhãn áp của SIMBRINZA.

Nên thận trọng do khả năng tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng tăng cường ức chế thần kinh trung ương (như rượu, các barbiturat, dẫn chất thuốc phiện, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê).

Không có các dữ liệu về nồng độ các catecholamin trong tuần hoàn sau khi dùng SIMBRINZA. Tuy nhiên, bệnh nhân dùng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa và hấp thu các amin trong tuần hoàn (như chlorpromazin, methylphenidat, reserpin, các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-noradrenalin) cần thận trọng.

Nhóm chất chủ vận α -adrenergic (như brimonidin tartrat) có thể làm giảm nhịp tim và huyết áp. Huyết áp giảm nhẹ đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sau khi dùng SIMBRINZA. Thận trọng khi sử dụng các thuốc như thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc các glycosid tim đồng thời với SIMBRINZA.

Cần thận trọng khi bắt đầu (hoặc thay đổi liều) thuốc dùng đồng thời có tác dụng toàn thân (không phân biệt dạng bào chế) có thể tương tác với chất chủ vận α -adrenergic hoặc ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc này như hiệp đồng hoặc đối kháng với thụ thể adrenergic (như isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid là một chất ức chế carbonic anhydrase mặc dù dùng tại chỗ nhưng được hấp thu toàn thân. Rối loạn cân bằng acid-base đã được ghi nhận với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. Cần cân nhắc đến khả năng tương tác ở bệnh nhân dùng SIMBRINZA.

Có khả năng có tác dụng hiệp đồng trên tác dụng toàn thân đã được biết của chất ức chế carbonic anhydrase ở bệnh nhân dùng một thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống và brinzolamid



dùng tại chỗ. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời SIMBRINZA với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống.

Các isozym cytochrom P-450 tham gia vào quá trình chuyển hóa brinzolamid bao gồm CYP3A4 (enzym chính), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Dự kiến các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir và troleandomycin sẽ ức chế quá trình chuyển hóa của brinzolamid thông qua CYP3A4. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, không có sự tích lũy brinzolamid do thải trừ qua thận là con đường thải trừ chính. Brinzolamid không ức chế các isozym cytochrom P-450.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít các dữ liệu về sử dụng SIMBRINZA cho phụ nữ có thai. Brinzolamid không gây dị tật thai trên chuột cống và thỏ sau khi dùng đường toàn thân (nuôi ăn qua ống thông). Các nghiên cứu trên động vật với brimonidin đường uống không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp đến độc tính sinh sản. Trong các nghiên cứu trên động vật, brimonidin qua được hàng rào nhau thai và đi vào tuần hoàn của thai nhi với mức độ hạn chế (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Không khuyến cáo sử dụng SIMBRINZA trong thời kỳ có thai và cho phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu SIMBRINZA dùng tại chỗ có bài tiết vào sữa người hay không. Các dữ liệu dược lực học/độc tính trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng đường uống, nồng độ tối thiểu của brinzolamid đã được tìm thấy trong sữa mẹ. Brimonidin dùng đường uống được bài tiết vào sữa mẹ.

Không nên sử dụng SIMBRINZA cho phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào của brinzolamid đến khả năng sinh sản. Không có dữ liệu đánh giá ảnh hưởng của SIMBRINZA dùng tại chỗ đến khả năng sinh sản ở người.

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

SIMBRINZA ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

SIMBRINZA có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị lực khác có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu nhìn mờ xuất hiện sau khi nhỏ thuốc, bệnh nhân cần phải đợi đến khi nhìn rõ trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo hoặc cần sự phối hợp giữa các bộ phận trong cơ thể ở người cao tuổi (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt các dữ liệu an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến SIMBRINZA với liều 2 lần/ngày, các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là sung huyết mắt và các phản ứng dị ứng mắt xảy ra ở khoảng 6-7% bệnh nhân, và rối loạn vị giác (vị đắng hoặc vị bất thường trong miệng sau khi nhỏ thuốc) xảy ra ở khoảng 3% bệnh nhân.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi:

Các phản ứng bất lợi dưới đây được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng với SIMBRINZA với liều 2 lần/ngày và trong các nghiên cứu lâm sàng và giám sát hậu mãi với các đơn thành phần brinzolamid và brimonidin. Các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo quy ước sau: phổ biến ($\geq 1/10$), 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 ($<1/10.000$) hoặc chưa biết (không ước tính được từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Các phản ứng bất lợi
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	<i>Ít gặp:</i> viêm mũi họng ² , viêm họng ² , viêm xoang ² <i>Chưa rõ:</i> viêm mũi ²
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	<i>Ít gặp:</i> giảm hồng cầu ² , clo máu tăng ²
Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Ít gặp:</i> quá mẫn ³
Rối loạn tâm thần	<i>Ít gặp:</i> thờ ơ ² , trầm cảm ^{2,3} , tâm trạng chán nản ² , mất ngủ ¹ , giảm ham muốn tình dục ² , ác mộng ² , căng thẳng ²
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Thường gặp:</i> buồn ngủ ¹ , chóng mặt ³ , rối loạn vị giác ¹ <i>Ít gặp:</i> đau đầu ¹ , rối loạn chức năng vận động ² , mất trí nhớ ² , suy giảm trí nhớ ² , dị cảm ²



	<p><i>Rất hiếm gặp:</i> ngứa³</p> <p><i>Chưa rõ:</i> run², giảm xúc giác², mất vị giác²</p>
Rối loạn thị giác	<p><i>Thường gặp:</i> dị ứng mắt¹, viêm giác mạc¹, đau mắt¹, khó chịu ở mắt¹, nhìn mờ¹, thị lực bất thường³, sung huyết mắt¹, kết mạc tái nhợt³</p> <p><i>Ít gặp:</i> mòn giác mạc¹, phù giác mạc¹, viêm bờ mi¹, lổng cặn ở giác mạc (các chất lắng ở giác mạc)¹, rối loạn kết mạc (có nhú)¹, sợ ánh sáng¹, hoa mắt¹, sung mắt², phù mí mắt¹, phù kết mạc¹, khô mắt¹, tiết gỉ mắt¹, giảm thị lực¹, tăng chảy nước mắt¹, mộng mắt², ban đỏ ở mí mắt¹, viêm tuyến meibomian², nhìn đôi², lóa mắt², giảm cảm giác ở mắt², sắc tố cùng mạc², u nang giác mạc², cảm giác bất thường trong mắt¹, mồi mắt¹</p> <p><i>Rất hiếm gặp:</i> viêm màng bồ đào³, co đồng tử³</p> <p><i>Chưa rõ:</i> rối loạn thị giác², rụng lông mi²</p>
Rối loạn tai và mê đạo	<p><i>Ít gặp:</i> chóng mặt¹, ù tai²</p>
Rối loạn tim	<p><i>Ít gặp:</i> suy hô hấp², đau thắt ngực², loạn nhịp tim³, đánh trống ngực^{2,3}, nhịp tim bất thường², chậm nhịp tim^{2,3}, nhịp tim nhanh³</p>
Rối loạn mạch	<p><i>Ít gặp:</i> huyết áp thấp¹</p> <p><i>Rất hiếm gặp:</i> tăng huyết áp³</p>
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	<p><i>Ít gặp:</i> khó thở², phế quản quá mẫn², đau họng hầu², khô họng¹, ho², chảy máu cam², tắc nghẽn đường hô hấp trên², nghẹt mũi¹, chảy nước mũi², kích ứng họng², khô mũi¹, chảy dịch mũi sau¹, hắt hơi²</p> <p><i>Chưa rõ:</i> hen phế quản²</p>
Rối loạn tiêu hóa	<p><i>Thường gặp:</i> khô miệng¹</p> <p><i>Ít gặp:</i> khó tiêu, viêm thực quản², khó chịu vùng bụng, tiêu chảy², nôn², buồn nôn¹, tăng nhu động ruột², đầy hơi², tê miệng², dị cảm miệng¹</p>
Rối loạn gan mật	<p><i>Chưa rõ:</i> xét nghiệm chức năng gan bất thường²</p>

Rối loạn da và mô dưới da	<i>Ít gặp:</i> viêm da tiếp xúc ¹ , nổi mề đay ² , ban đỏ ² , phát ban có mụn nhỏ ở da ² , ngứa toàn thân ² , rụng tóc ² , căng da ² <i>Chưa rõ:</i> phù mắt ³ , viêm da ^{2,3} , phát ban ^{2,3}
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<i>Ít gặp:</i> đau lưng ² , co thắt cơ ² , đau cơ ² <i>Chưa rõ:</i> đau khớp ² , đau đầu chi ²
Rối loạn thận và tiết niệu	<i>Ít gặp:</i> đau thận ² <i>Chưa rõ:</i> đa niệu ²
Rối loạn hệ sinh sản và lồng ngực	<i>Ít gặp:</i> rối loạn chức năng cương dương ²
Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	<i>Ít gặp:</i> đau ² , bất thường ở ngực ² , cảm giác bất thường ² , cảm giác bồn chồn ² , bứt rứt ² , tồn lưu thuốc ¹ . <i>Chưa rõ:</i> đau ngực ² , phù ngoại biên ^{2,3}

¹ phản ứng bất lợi được ghi nhận với SIMBRINZA

² các phản ứng bất lợi bổ sung được ghi nhận khi dùng đơn thành phần brinzolamid

³ các phản ứng bất lợi bổ sung được ghi nhận khi dùng đơn thành phần brimonidin

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Loạn vị giác là phản ứng bất lợi toàn thân thường gặp nhất liên quan đến sử dụng SIMBRINZA (3,4%). Phản ứng này xảy ra do thuốc đi qua đường mũi họng và chủ yếu do thành phần brinzolamid của SIMBRINZA.

Ăn vào ống lệ mũi hoặc nhắm mắt sau khi nhỏ thuốc có thể làm giảm tác dụng bất lợi này (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

SIMBRINZA chứa brinzolamid là một dẫn chất sulphonamid có tác dụng ức chế carbonic anhydrase được hấp thu toàn thân. Tác dụng trên tiêu hóa, hệ thần kinh, huyết học, thận và chuyển hóa liên quan chủ yếu đến các chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân. Các tác dụng không mong muốn cùng loại được cho là do các chất ức chế carbonic anhydrase gây ra có thể xuất hiện khi điều trị tại chỗ.

Các phản ứng bất lợi thường gặp liên quan đến thành phần brimonidin của SIMBRINZA bao gồm các phản ứng dị ứng ở mắt, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ và khô miệng. Sử dụng brimonidin làm giảm nhẹ huyết áp. Một số bệnh nhân khi dùng SIMBRINZA bị giảm huyết áp tương tự khi dùng brimonidin đơn thành phần.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ





Nếu quá liều SIMBRINZA xảy ra, điều trị quá liều bao gồm điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Đường thở của bệnh nhân nên được duy trì.

Do thành phần brinzolamid của SIMBRINZA, rối loạn điện giải, tình trạng nhiễm toan và sự ảnh hưởng đến hệ thần kinh có thể xảy ra. Cần theo dõi nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh (đặc biệt kali) và pH máu.

Thông tin về biến cố khi nuốt phải thành phần brimonidin trong thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA ở người lớn còn rất hạn chế. Phản ứng bất lợi duy nhất được ghi nhận cho đến hiện nay là hạ huyết áp. Đã có báo cáo sau hạ huyết áp là tăng huyết áp dội ngược lại.

Quá liều đường uống của các thuốc chủ vận alpha-2 đã được báo cáo gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, lơ mơ, buồn ngủ, nhịp tim chậm, loạn nhịp tim, co đồng tử, ngưng thở, giảm trương lực, hạ thân nhiệt, suy hô hấp và co giật.

Trẻ em

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng dưới đây sau khi bệnh nhân nhi vô ý nuốt phải thành phần brimonidin trong SIMBRINZA đã được báo cáo. Các triệu chứng bao gồm ức chế thần kinh trung ương, hôn mê tạm thời hoặc giảm ý thức, hôn mê, buồn ngủ, giảm trương lực, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt, xanh xao, suy hô hấp và ngưng thở, cần nhập viện để chăm sóc đặc biệt và đặt nội khí quản nếu có chỉ định. Các bệnh nhân được báo cáo đã hồi phục hoàn toàn, thường trong vòng 6-24 giờ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc nhãn khoa. Thuốc chống glôcôm và co đồng tử.

Mã ATC: S01EC54

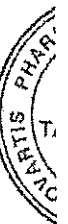
Cơ chế tác dụng

SIMBRINZA chứa hai thành phần hoạt chất: brinzolamid và brimonidin tartrat. Hai thành phần này làm hạ nhãn áp (IOP) ở bệnh nhân glôcôm góc mở và tăng nhãn áp (OHT) bằng cách ức chế hình thành thể dịch từ quá trình hình thành thể dịch ở thể mi trong mắt. Mặc dù cả brinzolamid và brimonidin làm hạ nhãn áp bằng cách ức chế hình thành thể dịch, cơ chế tác dụng của chúng là khác nhau.

Brinzolamid ức chế enzym carbonic anhydrase (CA-II) trong biểu mô thể mi làm giảm sự hình thành các ion bicarbonat với việc giảm natri và vận chuyển thể dịch qua biểu mô thể mi, dẫn đến làm giảm sự hình thành thể dịch. Brimonidin, chất chủ vận alpha-2 adrenergic, ức chế enzym adenylyl cyclase và ức chế sự hình thành phụ thuộc cAMP của thủy dịch. Hơn nữa, dùng brimonidin có thể dẫn đến tăng lưu lượng chảy thoát qua mạc thể.

Tác dụng dược lực học

Hiệu quả và tính an toàn trên lâm sàng



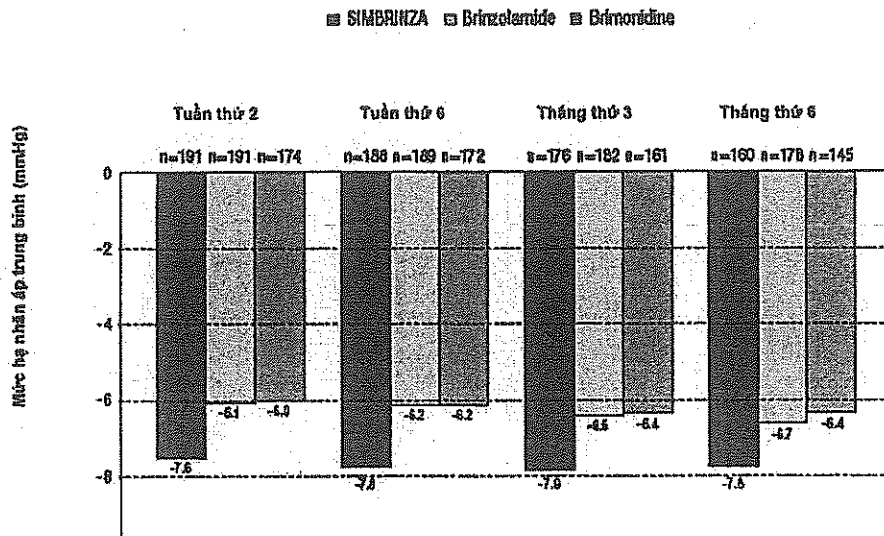


Đơn trị liệu

Trong một nghiên cứu lâm sàng trong 6 tháng, có đối chứng bao gồm 560 bệnh nhân mắc glôcôm góc mở (bao gồm cả tăng nhãn áp giả tróc vảy hoặc hội chứng phân tán sắc tố) và/hoặc các bệnh nhân tăng nhãn áp không được kiểm soát tốt, theo đánh giá của nghiên cứu viên, bằng đơn trị liệu hoặc đã dùng nhiều thuốc hạ nhãn áp và những bệnh nhân có nhãn áp trung bình ban ngày trước điều trị là 26 mmHg, tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày của SIMBRINZA dùng 2 lần/ngày là khoảng 8 mmHg.

Hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê về tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày được ghi nhận với SIMBRINZA so với brinzolamid 10 mg/ml hoặc brimonidin 2 mg/ml liều 2 lần/ngày ở các lần thăm khám trong nghiên cứu (Hình 1).

Hình 1. Tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày (tại thời điểm 9 giờ sáng, + 2 giờ, + 7 giờ) so với trước (mmHg) – từ các yếu tố của nghiên cứu



* Bình phương tối thiểu từ mô hình thống kê tính cho đơn vị nghiên cứu, phân tầng dựa trên nhãn áp nền đo lúc 9 giờ sáng và nhãn áp tương ứng ở các bệnh nhân này.
 Sự khác biệt về điều trị (giữa thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA với từng đơn thành phần) có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,0001$

Hạ nhãn áp trung bình so với ban đầu tại mỗi thời điểm ở mỗi lần thăm khám cao hơn với SIMBRINZA (6 đến 9 mmHg) so với đơn trị liệu bằng brinzolamid (5 đến 7 mmHg) hoặc brimonidin (4 đến 7 mmHg). Phần trăm nhãn áp giảm trung bình so với ban đầu của SIMBRINZA dao động từ 23 đến 34%. Phần trăm bệnh nhân có hạ nhãn áp dưới 18 mmHg ở nhóm dùng SIMBRINZA lớn hơn ở nhóm dùng brinzolamid ở 9 trong 12 đánh giá vào tháng thứ 6 và lớn hơn nhóm dùng brimonidin trong tất cả 12 đánh giá vào tháng thứ 6. Tại thời điểm +2 giờ (thời gian tương ứng với hiệu quả đỉnh vào buổi sáng) của các lần đánh giá chính vào tháng thứ 3, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân hạ nhãn áp dưới 18 mmHg là 61,7% ở nhóm dùng SIMBRINZA, 40,1% ở nhóm dùng brinzolamid và 40,0% ở nhóm dùng brimonidin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng trong 6 tháng, có đối chứng, không kém hơn được thực hiện trên 890 bệnh nhân glôcôm góc mở (bao gồm cả tăng nhãn áp giả trúc vảy hoặc hội chứng phân tán sắc tố) và/hoặc các bệnh nhân tăng nhãn áp không được kiểm soát tốt, theo đánh giá của nghiên cứu viên, bằng đơn trị liệu hoặc đã dùng nhiều thuốc hạ nhãn áp và những bệnh nhân có nhãn áp trung bình ban ngày trước điều trị từ 26 đến 27 mmHg, mức độ không thua kém của SIMBRINZA

so với sử dụng đồng thời brinzolamid 10 mg/ml phối hợp với brimonidin 2 mg/ml đã được chứng minh ở tất cả các lần thăm khám trong nghiên cứu với tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày so với trước điều trị tương ứng (Bảng 1).

Bảng 1. So sánh sự thay đổi nhãn áp trung bình ban ngày (mmHg) so với trước điều trị - nghiên cứu không hơn kém

Lần khám	SIMBRINZA Trung bình ^a	Brinzolamid + Brimonidin Trung bình ^a	Khác biệt Trung bình ^a (Khoảng tin cậy 95%)
Tuần thứ 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Tuần thứ 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Tháng thứ 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Tháng thứ 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)

^a Bình phương tối thiểu từ mô hình thống kê tính cho vị trí nghiên cứu, phân tầng dựa trên nhãn áp ban đầu đo lúc 9 giờ sáng và nhãn áp tương ứng ở các bệnh nhân này.

Mức độ giảm nhãn áp trung bình so với trước điều trị tại mỗi thời điểm ở mỗi lần thăm khám của SIMBRINZA hoặc các thành phần đơn lẻ sử dụng kết hợp là tương tự nhau (7 đến 10 mmHg). Phần trăm hạ nhãn áp trung bình so với trước điều trị của SIMBRINZA dao động từ 25% đến 37%. Phần trăm bệnh nhân có nhãn áp dưới 18 mmHg ở nhóm dùng SIMBRINZA tương tự với nhóm dùng brinzolamid + brimonidin ở các lần đánh giá vào cùng thời điểm tháng thứ 6. Tại thời điểm +2 giờ (thời gian tương ứng với hiệu quả đỉnh đạt được vào buổi sáng) trong các lần thăm khám chính vào tháng thứ 3, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nhãn áp dưới 18 mmHg là 65,6% ở nhóm dùng thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA và 63,7% ở nhóm dùng brinzolamid + brimonidin.

Điều trị hỗ trợ

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng SIMBRINZA trong điều trị hỗ trợ với các chất tương tự prostaglandin (PGA) cũng cho thấy hiệu quả hạ áp lực nội nhãn vượt trội của SIMBRINZA + PGA so với PGA đơn độc. Trong nghiên cứu CQVJ499A2401, SIMBRINZA + PGA (ví dụ travoprost, latanoprost, hoặc bimatoprost) đã chứng minh hiệu quả hạ áp lực nội nhãn vượt trội so với giả dược + PGA sau 6 tuần điều trị so với thời điểm ban đầu, với sự khác biệt trong điều trị về thay đổi trung bình trong mô hình điều chỉnh trong việc hạ áp lực nội nhãn ban ngày là 3,44 mmHg so với thời điểm ban đầu (95% CI, -4,2, -2,7); giá trị p <0,001).

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng SIMBRINZA trong điều trị hỗ trợ với dung dịch nhỏ mắt phối hợp liều cố định travoprost-timolol maleate cũng cho thấy hiệu quả hạ áp lực nội nhãn vượt trội của SIMBRINZA + travoprost-timolol maleate so với travoprost-timolol maleate đơn độc. Trong nghiên cứu CQVJ499A2402, SIMBRINZA + travoprost-timolol maleate đã chứng minh hiệu quả hạ áp lực nội nhãn vượt trội so với thuốc nhỏ mắt giả dược + travoprost-timolol maleate sau 6 tuần





điều trị so với thời điểm ban đầu, với sự khác biệt trong điều trị về thay đổi trung bình trong mô hình điều chỉnh trong việc hạ áp lực nội nhãn ban ngày là 2,15 mmHg so với thời điểm ban đầu (95% CI, 2,8, 1,5; giá trị p < 0,001).

Hồ sơ an toàn của SIMBRINZA trong điều trị hỗ trợ tương tự với hồ sơ quan sát được trong điều trị đơn trị liệu bằng SIMBRINZA.

Không có sự khác biệt về tính hiệu quả và an toàn trong điều trị hỗ trợ sau 6 tuần.

Trẻ em

Hội đồng Dược phẩm Châu Âu miễn việc bắt buộc phải nộp kết quả nghiên cứu của SIMBRINZA trên tất cả các nhóm trẻ em trong điều trị glôcôm và tăng nhãn áp (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** để có thông tin về việc sử dụng ở trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Brinzolamid được hấp thu qua giác mạc sau khi nhỏ mắt. Hoạt chất này cũng được hấp thu vào tuần hoàn chung sau đó thuốc liên kết mạnh với carbonic anhydrase của hồng cầu. Nồng độ thuốc trong huyết tương rất thấp. Thời gian bán thải trong máu kéo dài (>100 ngày) ở người do thuốc liên kết với carbonic anhydrase hồng cầu.

Brimonidin được hấp thu nhanh vào mắt sau khi dùng tại chỗ.

Trên thỏ, nồng độ tối đa trong mắt đạt được dưới 1 giờ trong hầu hết các trường hợp. Nồng độ đỉnh trong huyết tương người là < 1 ng/ml và đạt được trong vòng < 1 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm với chu kỳ bán thải khoảng 2-3 giờ. Thuốc không tích lũy khi dùng dài ngày.

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng đường nhỏ mắt, so sánh dược động học toàn thân ở trạng thái ổn định của SIMBRINZA dùng 2 hoặc 3 lần/ngày với brinzolamid và brimonidin dùng đơn độc với cùng mức liều, dược động học trong máu của brinzolamid và N-desethylbrinzolamid ở thuốc kết hợp tương tự brinzolamid dùng đơn độc. Tương tự, dược động học trong huyết tương ở trạng thái ổn định của brimonidin dạng kết hợp tương tự kết quả ghi nhận được khi dùng brimonidin đơn độc ngoại trừ ở nhóm dùng SIMBRINZA 2 lần/ngày, ở nhóm này AUC_{0-12 giờ} trung bình thấp hơn khoảng 25% so với khi dùng brimonidin đơn độc 2 lần/ngày.

Phân bố

Các nghiên cứu trên thỏ cho thấy nồng độ đỉnh của brinzolamid tại mắt sau khi dùng tại chỗ trong các mô trước như giác mạc, kết mạc, thủy dịch, và thể mi - mỏng mắt. Thuốc được lưu giữ kéo dài trong các mô ở mắt do liên kết với carbonic anhydrase. Brinzolamid liên kết vừa phải (khoảng 60%) với protein huyết tương người.



Brimonidin cho thấy ái lực với các mô sắc tố ở mắt đặc biệt ở thể mi – mỏng mắt do đặc tính gắn kết với melanin đã biết. Tuy nhiên, dữ liệu an toàn lâm sàng và phi lâm sàng cho thấy thuốc được dung nạp tốt và an toàn khi dùng lâu dài.

Biến đổi sinh học

Brinzolamid được chuyển hóa bởi các isozym cytochrom P450 tại gan, đặc biệt là CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Chất chuyển hóa chính là N-desethylbrinzolamid, sau đó là các chất chuyển hóa N-desmethoxypropyl và O-desmethyl cũng như dẫn chất acid N-propionic được hình thành bởi quá trình oxy hóa nhánh N-propyl của O-desmethyl brinzolamid.

Brinzolamid và N-desethylbrinzolamid không ức chế isozym cytochrome P450 ở nồng độ cao hơn ít nhất 100 lần nồng độ tối đa trong tuần hoàn.

Brimonidin được chuyển hóa mạnh bởi aldehyde oxidase gan, với sự hình thành của 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin và 2,3-dioxobrimonidin là các chất chuyển hóa chính. Oxi hóa tách vòng imidazolin thành 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin cũng đã được ghi nhận.

Thải trừ

Brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Trên người, brinzolamid và N-desethylbrinzolamid trong nước tiểu chiếm tương ứng khoảng 60% và 6% liều dùng. Dữ liệu trên chuột cho thấy thuốc thải trừ một phần qua mật (khoảng 30%), chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Brimonidin tartrat được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Trên chuột và khỉ, các chất chuyển hóa qua nước tiểu chiếm khoảng 60% đến 70% liều dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của brinzolamid có liên quan không tuyến tính do thuốc có thể gắn bão hòa với carbonic anhydrase trong máu tuần hoàn chung và nhiều mô khác. Nồng độ thuốc trong tuần hoàn ở trạng thái ổn định không tăng tỷ lệ với liều. Ngược lại, brimonidin có dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị trên lâm sàng.

Tương quan dược động học/dược lực học

SIMBRINZA có xu hướng tác dụng tại mắt.

Đánh giá nồng độ thuốc trong mắt người ở liều có hiệu quả không thực hiện được.

Tương quan dược động học/dược lực học của thuốc trên người với tác dụng hạ nhãn áp chưa được thực hiện.

Đối tượng đặc biệt khác

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của tuổi, chủng tộc và suy gan hoặc suy thận chưa được thực hiện với SIMBRINZA. Một nghiên cứu về brinzolamid trên người Nhật so với các bệnh nhân không phải là người Nhật cho thấy các thông số dược động học toàn thân của thuốc trên 2 nhóm người này là tương tự nhau. Một nghiên cứu về brinzolamid trên các bệnh nhân suy thận đã chứng minh nồng độ brinzolamid và N-desethylbrinzolamid toàn thân tăng 1,6 đến 2,8 lần giữa bệnh nhân không suy thận và bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình. Nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa trong hồng cầu ở trạng thái ổn định tăng không ức chế tác dụng của carbonic anhydrase hồng cầu tới mức nồng độ liên quan đến tác dụng không mong muốn toàn thân. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng thuốc dạng phối hợp cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Nồng độ tối đa C_{max} , diện tích dưới đường cong AUC và thời gian bán thải của brimonidín ở người cao tuổi (>65 tuổi) tương tự ở người trẻ. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan và thận đến dược động học toàn thân của brimonidín chưa được đánh giá. Nồng độ brimonidín toàn thân thấp sau khi dùng nhỏ mắt tại chỗ, sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương được mong đợi không liên quan đến biểu hiện trên lâm sàng.

Trẻ em

Dược động học toàn thân của brinzolamid và brimonidín, dùng đơn độc hoặc kết hợp trên bệnh nhân nhi chưa được nghiên cứu.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Brinzolamid

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không gây nguy hiểm đặc biệt trên người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen và khả năng gây ung thư.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản tiền lâm sàng và các nghiên cứu độc tính tiền triển đã được ghi nhận chỉ trong trường hợp nồng độ thuốc trong tuần hoàn vượt qua nồng độ thuốc tối đa trên người cho thấy ít có liên quan đến sử dụng trên lâm sàng. Trên thỏ, thuốc dùng đường uống, độc tính trên cơ thể thỏ mẹ, liều brinzolamid lên đến 6 mg/kg/ngày (gấp 261 lần liều hàng ngày được khuyến cáo trên lâm sàng là 23 µg/kg/ngày) không cho thấy ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi. Trên chuột cống ở mức liều 18 mg/kg/ngày (gấp 783 lần liều hàng ngày được khuyến cáo trên lâm sàng), nhưng ở liều 6 mg/kg/ngày, thuốc làm giảm nhẹ sự xương hóa hộp sọ và xương ức của thai nhi.

Các kết quả này có liên quan đến sự nhiễm toan chuyển hóa và giảm trọng lượng cơ thể mẹ và giảm cân nặng của thai nhi. Liều liên quan đến giảm cân nặng của thai nhi đã được ghi nhận trên các chuột con khi chuột mẹ dùng liều từ 2 đến 18 mg/kg/ngày. Trong thời gian cho con bú, liều không gây ảnh hưởng bất lợi trên chuột con là 5 mg/kg/ngày.





Brimonidin

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không gây nguy hiểm đặc biệt cho người dựa trên các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư, độc tính trên sinh sản và phát triển.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không được dùng sau khi mở lọ 1 tháng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER® chứa 5 ml.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

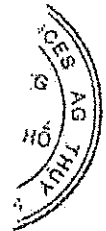
CƠ SỞ SẢN XUẤT

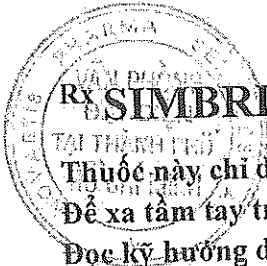
SA ALCON-COUVREUR NV

Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bỉ.

PHIÊN BẢN

PI_Simbrinza_EMA SmPC Nov2019_V1.0





Rx SIMBRINZA®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi ml chứa Brinzolamid 10 mg và Brimonidin tartrat 2 mg (tương đương với Brimonidin 1,3 mg).

Mỗi lọ 5,0 ml chứa Brinzolamid 50 mg và Brimonidin tartrat 10 mg (tương đương với Brimonidin 6,5 mg).

Thành phần tá dược:

Chất bảo quản: Benzalkonium clorid (0,03 mg/ml)

Propylen glycol, carbomer 974P, acid boric, mannitol, natri clorid, tyloxapol, acid hydrocloric và/hoặc natri hydroxyd (để điều chỉnh pH) và nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.

Hỗn dịch vô khuẩn, đồng nhất, màu trắng đến trắng ngà, pH 6,1 – 6,8, độ thẩm thấu 235 đến 310 mOsm/kg.

CHỈ ĐỊNH

Giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân người lớn bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp mà không kiểm soát đầy đủ được nhãn áp bằng đơn trị liệu (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Sử dụng cho người lớn (bao gồm cả người cao tuổi).

Liều được khuyến cáo là một giọt thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA vào mắt bị bệnh hai lần/ngày.

Suy gan và/hoặc suy thận

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan, do đó thận trọng khi dùng thuốc cho đối tượng bệnh nhân này (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng ($CrCl < 30$ ml/phút) hoặc trên bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu. Do thành phần brinzolamid trong SIMBRINZA

và chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận, chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho các bệnh nhân này (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của SIMBRINZA ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2 đến 17 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có các dữ liệu.

Không khuyến cáo sử dụng SIMBRINZA cho trẻ em hoặc trẻ vị thành niên (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Không được dùng SIMBRINZA cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi do quan ngại về độ an toàn (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cách dùng

Chỉ sử dụng để nhỏ mắt

Bệnh nhân cần được hướng dẫn lắc kỹ lọ thuốc trước khi dùng.

Ấn vào ống lệ mũi và nhắm mắt trong 2 phút giúp làm giảm hấp thu toàn thân. Động tác này có thể giúp giảm tác dụng không mong muốn toàn thân và tăng tác dụng tại chỗ (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Để tránh tạt nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và dung dịch thuốc, cần thận trọng không để đầu nhỏ của lọ thuốc chạm vào mi mắt, vùng xung quanh hoặc các bề mặt khác. Bệnh nhân nên được hướng dẫn đóng chặt lọ khi không sử dụng.

Có thể sử dụng đồng thời SIMBRINZA với các thuốc nhỏ mắt tại chỗ khác để làm giảm áp lực nội nhãn. Nếu dùng hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các loại thuốc này phải dùng cách nhau ít nhất là 5 phút.

Nếu bỏ lỡ một liều, nên tiếp tục dùng liều tiếp theo như kế hoạch. Không nên nhỏ quá 1 giọt vào mắt bị bệnh 2 lần/ngày.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào trong mục Thành phần tá dược hoặc với các sulphonamid (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO) (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm có ảnh hưởng đến dẫn truyền noradrenergic (như các thuốc chống trầm cảm ba vòng và mianserin) (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).
- Bệnh nhân suy thận nặng (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

- Bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu.
- Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thuốc này không được sử dụng qua đường tiêm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn không nuốt SIMBRINZA.

Tác dụng trên mắt

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân glôcôm góc hẹp và không khuyến cáo sử dụng thuốc cho các bệnh nhân này.

Vai trò có thể có của brinzolamid trên nội mô giác mạc chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có giác mạc bị tổn thương (đặc biệt ở bệnh nhân có số tế bào nội mô thấp). Đặc biệt, bệnh nhân đeo kính áp tròng chưa được nghiên cứu, khuyến cáo theo dõi cẩn thận các bệnh nhân này khi dùng brinzolamid vì chất ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến quá trình hydrat hóa giác mạc và đeo kính áp tròng có thể làm tăng nguy cơ bệnh giác mạc. Khuyến cáo theo dõi cẩn thận bệnh nhân có giác mạc bị tổn thương như bệnh nhân đái tháo đường hoặc loạn dưỡng giác mạc. SIMBRINZA có thể được sử dụng trong khi đeo kính áp tròng với giám sát cẩn thận (xem ở dưới mục "Benzalkonium clorid").

Brimonidin tartrat có thể gây phản ứng dị ứng ở mắt. Nếu xuất hiện phản ứng dị ứng, nên ngừng điều trị.

Phản ứng quá mẫn chậm ở mắt đã được ghi nhận với brimonidin tartrat với một số báo cáo liên quan đến tăng áp lực nội nhãn.

Tác dụng tiềm tàng sau khi ngừng điều trị với SIMBRINZA chưa được nghiên cứu. Trong khi thời gian tác dụng giảm áp lực nội nhãn của SIMBRINZA chưa được nghiên cứu, tác dụng giảm áp lực nội nhãn của brinzolamid dự kiến kéo dài 5-7 ngày. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn của brimonidin có thể kéo dài hơn.

Tác dụng toàn thân

SIMBRINZA có chứa brinzolamid, một chất ức chế sulphonamid của carbonic anhydrase và mặc dù được dùng tại chỗ nhưng thuốc được hấp thu toàn thân. Các loại phản ứng bất lợi tương tự có liên quan đến sulphonamid có thể xảy ra với đường dùng tại chỗ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu phản ứng nghiêm trọng hoặc quá mẫn, nên ngừng sử dụng thuốc này.

Rối loạn tim

Sau khi dùng SIMBRINZA, sự giảm huyết áp nhẹ được quan sát ở một vài bệnh nhân.. Nên thận trọng khi dùng SIMBRINZA đồng thời với các thuốc khác như thuốc hạ huyết áp và/hoặc các glycosid tim hoặc trên bệnh nhân có các rối loạn tim mạch nặng hoặc không ổn định và không kiểm soát được (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Nên thận trọng khi sử dụng SIMBRINZA cho bệnh nhân bị trầm cảm, thiếu máu não hoặc mạch vành, hội chứng Raynaud, hạ huyết áp thể đứng hoặc viêm thuyên tắc mạch máu.

Rối loạn cân bằng acid-base

Rối loạn cân bằng acid-base đã được ghi nhận với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. SIMBRINZA có chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase, mặc dù dùng tại chỗ nhưng được hấp thu toàn thân. Các phản ứng bất lợi của các thuốc ức chế carbonic đường uống (như rối loạn cân bằng acid-base) có thể xuất hiện khi dùng tại chỗ (xem mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Sử dụng thận trọng cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận do nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho bệnh nhân suy thận nặng (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Suy gan

SIMBRINZA chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan; nên thận trọng khi điều trị cho các bệnh nhân này (xem mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Sự tỉnh táo

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo hoặc đòi hỏi sự phối hợp giữa các bộ phận của cơ thể ở bệnh nhân cao tuổi. Thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA được hấp thu toàn thân và do đó ảnh hưởng này có thể xuất hiện khi dùng tại chỗ (xem mục ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC).

Benzalkonium clorid

SIMBRINZA có chứa benzalkonium clorid có thể gây kích ứng mắt và đã được biết có thể làm đổi màu kính áp tròng mềm. Tránh để thuốc tiếp xúc với kính áp tròng mềm. Bệnh nhân cần được hướng dẫn tháo bỏ kính áp tròng trước khi dùng SIMBRINZA và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.

Benzalkonium clorid đã được ghi nhận gây viêm giác mạc chấm và/hoặc gây loét giác mạc. Cần theo dõi chặt khi sử dụng thuốc thường xuyên hoặc kéo dài.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của SIMBRINZA trên trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2 đến 17 tuổi chưa được thiết lập. Các triệu chứng quá liều brimonidin (bao gồm mất ý thức, hạ huyết áp, giảm trương lực, chậm nhịp tim, hạ thân nhiệt, tím tái và khó thở) đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dùng thuốc nhỏ mắt brimonidin, một phần trong điều trị bệnh tăng nhãn áp bẩm sinh. Do đó chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho trẻ em dưới 2 tuổi (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Điều trị cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên (đặc biệt trong khoảng từ 2-7 tuổi và/hoặc cân nặng < 20 kg) không được khuyến cáo vì liên quan đến tác dụng ngoại ý trên thần kinh trung ương (CNS) (xem mục QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu được thực hiện với SIMBRINZA.

Chống chỉ định dùng SIMBRINZA cho bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase và bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm có ảnh hưởng đến dẫn truyền noradrenergic (như các thuốc chống trầm cảm ba vòng và mianserin), (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể làm giảm đáp ứng hạ nhãn áp của SIMBRINZA.

Nên thận trọng do khả năng tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng tăng cường ức chế thần kinh trung ương (như rượu, các barbiturat, dẫn chất thuốc phiện, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê).

Không có các dữ liệu về nồng độ các catecholamin trong tuần hoàn sau khi dùng SIMBRINZA. Tuy nhiên, bệnh nhân dùng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa và hấp thu các amin trong tuần hoàn (như chlorpromazin, methylphenidat, reserpin, các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-noradrenalin) cần thận trọng.

Nhóm chất chủ vận α -adrenergic (như brimonidin tartrat) có thể làm giảm nhịp tim và huyết áp. Huyết áp giảm nhẹ đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân sau khi dùng SIMBRINZA. Thận trọng khi sử dụng các thuốc như thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc các glycosid tim đồng thời với SIMBRINZA.

Cần thận trọng khi bắt đầu (hoặc thay đổi liều) thuốc dùng đồng thời có tác dụng toàn thân (không phân biệt dạng bào chế) có thể tương tác với chất chủ vận α -adrenergic hoặc ảnh hưởng đến tác dụng của các thuốc này như hiệp đồng hoặc đối kháng với thụ thể adrenergic (như isoprenalin, prazosin).

Brinzolamid là một chất ức chế carbonic anhydrase mặc dù dùng tại chỗ nhưng được hấp thu toàn thân. Rối loạn cân bằng acid-base đã được ghi nhận với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống. Cần cân nhắc đến khả năng tương tác ở bệnh nhân dùng SIMBRINZA.

Có khả năng có tác dụng hiệp đồng trên tác dụng toàn thân đã được biết của chất ức chế carbonic anhydrase ở bệnh nhân dùng một thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống và brinzolamid dùng tại chỗ. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời SIMBRINZA với các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống.

Các isozym cytochrom P-450 tham gia vào quá trình chuyển hóa brinzolamid bao gồm CYP3A4 (enzym chính), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Dự kiến các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir và troleandomycin sẽ ức chế quá trình chuyển hóa của brinzolamid thông qua CYP3A4. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, không có sự tích lũy brinzolamid do thải trừ qua thận là con đường thải trừ chính. Brinzolamid không ức chế các isozym cytochrom P-450.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có rất ít các dữ liệu về sử dụng SIMBRINZA cho phụ nữ có thai. Brinzolamid gây dị tật thai trên chuột cống nhưng không gây dị tật ở thỏ sau khi dùng đường toàn thân. Các nghiên cứu trên động vật với brimonidin đường uống không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp đến độc tính sinh sản. Trong các nghiên cứu trên động vật, brimonidin qua được hàng rào nhau thai và đi vào tuần hoàn của thai nhi với mức độ hạn chế.

Không khuyến cáo sử dụng SIMBRINZA trong thời kỳ có thai và cho phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu SIMBRINZA dùng tại chỗ có bài tiết vào sữa người hay không. Các dữ liệu dược lực học/độc tính trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng đường uống, nồng độ tối thiểu của brinzolamid đã được tìm thấy trong sữa mẹ. Brimonidin dùng đường uống được bài tiết vào sữa mẹ.

Không nên sử dụng SIMBRINZA cho phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào của brinzolamid đến khả năng sinh sản. Không có dữ liệu đánh giá ảnh hưởng của SIMBRINZA dùng tại chỗ đến khả năng sinh sản ở người.

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

SIMBRINZA ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

SIMBRINZA có thể gây chóng mặt, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị lực khác có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu nhìn mờ xuất hiện sau khi nhỏ thuốc, bệnh nhân cần phải đợi đến khi nhìn rõ trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm giảm khả năng thực hiện các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo hoặc cần sự phối hợp giữa các bộ phận trong cơ thể ở người cao tuổi (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt các dữ liệu an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến SIMBRINZA với liều 2 lần/ngày, các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là sung huyết mắt và các phản ứng dị ứng mắt xảy ra ở khoảng 6-7% bệnh nhân,

và rối loạn vị giác (vị đắng hoặc vị bất thường trong miệng sau khi nhỏ thuốc) xảy ra ở khoảng 3% bệnh nhân. Dữ liệu về độ an toàn của SIMBRINZA tương tự như của từng thành phần của thuốc (brinzolamid 10 mg/ml và brimonidin 2 mg/ml).

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi:

Các phản ứng bất lợi dưới đây được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng với SIMBRINZA với liều 2 lần/ngày và trong các nghiên cứu lâm sàng và giám sát hậu mãi với các đơn thành phần brinzolamid và brimonidin. Các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo quy ước sau: phổ biến ($\geq 1/10$), 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 ($<1/10.000$) và chưa biết (không ước tính được từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Phân loại hệ cơ quan	Các phản ứng bất lợi
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Ít gặp: viêm mũi họng ² , viêm họng ² , viêm xoang ² Chưa rõ: viêm mũi ²
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Ít gặp: giảm hồng cầu ² , clo máu tăng ²
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp: quá mẫn ³
Rối loạn tâm thần	Ít gặp: thờ ơ ² , trầm cảm ^{2,3} , tâm trạng chán nản ² , mất ngủ ¹ , giảm ham muốn tình dục ² , ác mộng ² , căng thẳng ²
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp: buồn ngủ ¹ , chóng mặt ¹ , rối loạn vị giác ¹ Ít gặp: đau đầu ¹ , rối loạn chức năng vận động ² , mất trí nhớ ² , suy giảm trí nhớ ² , dị cảm ² Rất hiếm gặp: ngất ³ Chưa rõ: run ² , giảm xúc giác ² , mất vị giác ²
Rối loạn thị giác	Thường gặp: dị ứng mắt ¹ , viêm giác mạc ¹ , đau mắt ¹ , khó chịu ở mắt ¹ , nhìn mờ ¹ , thị lực bất thường ³ , sung huyết mắt ¹ , kết mạc tái nhợt ³ Ít gặp: mòn giác mạc ¹ , phù giác mạc ¹ , viêm bờ mi ¹ , lẩn cận ở giác mạc (các chất lẩn ở giác mạc) ¹ , rối loạn kết mạc (có nhú) ¹ , sợ ánh sáng ¹ , hoa mắt ¹ , sưng mắt ² , phù mí mắt ¹ , phù kết mạc ¹ , khô mắt ¹ , tiết gỉ mắt ¹ , giảm thị lực ¹ , tăng chảy nước mắt ¹ , mộng mắt ² , ban đỏ ở mí mắt ¹ , viêm tuyến meibomian ² ,

	<p>nhìn đôi², lóa mắt², giảm cảm giác ở mắt², sắc tố củng mạc², u nang giác mạc², cảm giác bất thường trong mắt¹, mờ mắt¹</p> <p><i>Rất hiếm gặp</i>: viêm màng bồ đào³, co đồng tử³</p> <p><i>Chưa rõ</i>: rối loạn thị giác², rụng lông mi²</p>
Rối loạn tai và mê đạo	<i>Ít gặp</i> : chóng mặt ¹ , ù tai ²
Rối loạn tim	<i>Ít gặp</i> : suy hô hấp ² , đau thắt ngực ² , loạn nhịp tim ³ , đánh trống ngực ^{2,3} , nhịp tim bất thường ² , chậm nhịp tim ^{2,3} , nhịp tim nhanh ³
Rối loạn mạch	<i>Ít gặp</i> : huyết áp thấp ¹
	<i>Rất hiếm gặp</i> : tăng huyết áp ³
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	<p><i>Ít gặp</i>: khó thở², phế quản quá mẫn², đau họng hầu², khô họng¹, ho², chảy máu cam², tắc nghẽn đường hô hấp trên², chảy nước mũi², kích ứng họng², khô mũi¹, chảy dịch mũi sau¹, hắt hơi²</p> <p><i>Hiếm gặp</i>: hội chứng ho đường hô hấp trên¹, sung huyết mũi¹,</p> <p><i>Chưa rõ</i>: hen phế quản²</p>
Rối loạn tiêu hóa	<p><i>Thường gặp</i>: khô miệng¹</p> <p><i>Ít gặp</i>: khó tiêu, viêm thực quản², khó chịu vùng bụng, tiêu chảy², nôn², buồn nôn¹, tăng nhu động ruột², đầy hơi², tê miệng², dị cảm miệng¹</p>
Rối loạn gan mật	<i>Chưa rõ</i> : xét nghiệm chức năng gan bất thường ²
Rối loạn da và mô dưới da	<p><i>Ít gặp</i>: viêm da tiếp xúc¹, nổi mề đay², ban đỏ², phát ban có mụn nhỏ ở da², ngứa toàn thân², rụng tóc², căng da²</p> <p><i>Chưa rõ</i>: phù mắt³, viêm da^{2,3}, phát ban^{2,3}</p>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	<p><i>Ít gặp</i>: đau lưng², co thắt cơ², đau cơ²</p> <p><i>Chưa rõ</i>: đau khớp², đau đầu chi²</p>
Rối loạn thận và tiết niệu	<p><i>Ít gặp</i>: đau thận²</p> <p><i>Chưa rõ</i>: đa niệu²</p>
Rối loạn hệ sinh sản và lồng ngực	<i>Ít gặp</i> : rối loạn chức năng cương dương ²

Rối loạn chung và tại vị trí đưa thuốc	<i>Ít gặp:</i> đau ² , bất thường ở ngực ² , cảm giác bất thường ² , cảm giác bồn chồn ² , bứt rứt ² , tồn lưu thuốc ¹ . <i>Chưa rõ:</i> đau ngực ² , phù ngoại biên ^{2,3}
---	---

¹ phản ứng bất lợi được ghi nhận với SIMBRINZA

² các phản ứng bất lợi bổ sung được ghi nhận khi dùng đơn thành phần brinzolamid

³ các phản ứng bất lợi bổ sung được ghi nhận khi dùng đơn thành phần brimonidin

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Loạn vị giác là phản ứng bất lợi toàn thân thường gặp nhất liên quan đến sử dụng SIMBRINZA (3,4%). Phản ứng này xảy ra do thuốc đi qua đường mũi họng và chủ yếu do thành phần brinzolamid của SIMBRINZA.

Ấn vào ống lệ mũi hoặc nhắm mắt sau khi nhỏ thuốc có thể làm giảm tác dụng bất lợi này (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

SIMBRINZA chứa brinzolamid là một dẫn chất sulphonamid có tác dụng ức chế carbonic anhydrase được hấp thu toàn thân. Tác dụng trên tiêu hóa, hệ thần kinh, huyết học, thận và chuyển hóa liên quan chủ yếu đến các chất ức chế carbonic anhydrase toàn thân. Các tác dụng không mong muốn cùng loại được cho là do các chất ức chế carbonic anhydrase gây ra có thể xuất hiện khi điều trị tại chỗ.

Các phản ứng bất lợi thường gặp liên quan đến thành phần brimonidin của SIMBRINZA bao gồm các phản ứng dị ứng ở mắt, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ và khô miệng. Sử dụng brimonidin làm giảm nhẹ huyết áp. Một số bệnh nhân khi dùng SIMBRINZA bị giảm huyết áp tương tự khi dùng brimonidin đơn thành phần.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nếu quá liều SIMBRINZA xảy ra, điều trị quá liều bao gồm điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Đường thở của bệnh nhân nên được duy trì.

Do thành phần brinzolamid của SIMBRINZA, rối loạn điện giải, tình trạng nhiễm toan và sự ảnh hưởng đến hệ thần kinh có thể xảy ra. Cần theo dõi nồng độ các chất điện giải trong huyết thanh (đặc biệt kali) và pH máu.

Thông tin về biến cố khi nuốt phải thành phần brimonidin trong thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA ở người lớn còn rất hạn chế. Phản ứng bất lợi duy nhất được ghi nhận cho đến hiện nay là hạ huyết áp. Đã có báo cáo sau hạ huyết áp là tăng huyết áp dội ngược lại.

Quá liều đường uống của các thuốc chủ vận alpha-2 đã được báo cáo gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, lơ mơ, buồn ngủ, nhịp tim chậm, loạn nhịp tim, co đồng tử, ngưng thở, giảm trương lực, hạ thân nhiệt, suy hô hấp và co giật.

Trẻ em

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng dưới đây sau khi bệnh nhân nhĩ vô ý nuốt phải thành phần brimonidin trong SIMBRINZA đã được báo cáo. Các triệu chứng bao gồm ức chế thần kinh trung ương, hôn mê tạm thời hoặc giảm ý thức, hôn mê, buồn ngủ, giảm trương lực, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt, xanh xao, suy hô hấp và ngừng thở, cần nhập viện để chăm sóc đặc biệt và đặt nội khí quản nếu có chỉ định. Các bệnh nhân được báo cáo đã hồi phục hoàn toàn, thường trong vòng 6-24 giờ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc nhãn khoa. Thuốc chống glôcôm và co đồng tử.

Mã ATC: S01EC54

Cơ chế tác dụng

SIMBRINZA chứa hai thành phần hoạt chất: brinzolamid và brimonidin tartrat. Hai thành phần này làm hạ nhãn áp (IOP) ở bệnh nhân glôcôm góc mở và tăng nhãn áp (OHT) bằng cách ức chế hình thành thể dịch từ quá trình hình thành thể dịch ở thể mi trong mắt. Mặc dù cả brinzolamid và brimonidin làm hạ nhãn áp bằng cách ức chế hình thành thể dịch, cơ chế tác dụng của chúng là khác nhau.

Brinzolamid ức chế enzym carbonic anhydrase (CA-II) trong biểu mô thể mi làm giảm sự hình thành các ion bicarbonat với việc giảm natri và vận chuyển thể dịch qua biểu mô thể mi, dẫn đến làm giảm sự hình thành thể dịch. Brimonidin, chất chủ vận alpha-2 adrenergic, ức chế enzym adenylyl cyclase và ức chế sự hình thành phụ thuộc cAMP của thủy dịch. Hơn nữa, dùng brimonidin có thể dẫn đến tăng lưu lượng chảy thoát qua mạc thể.

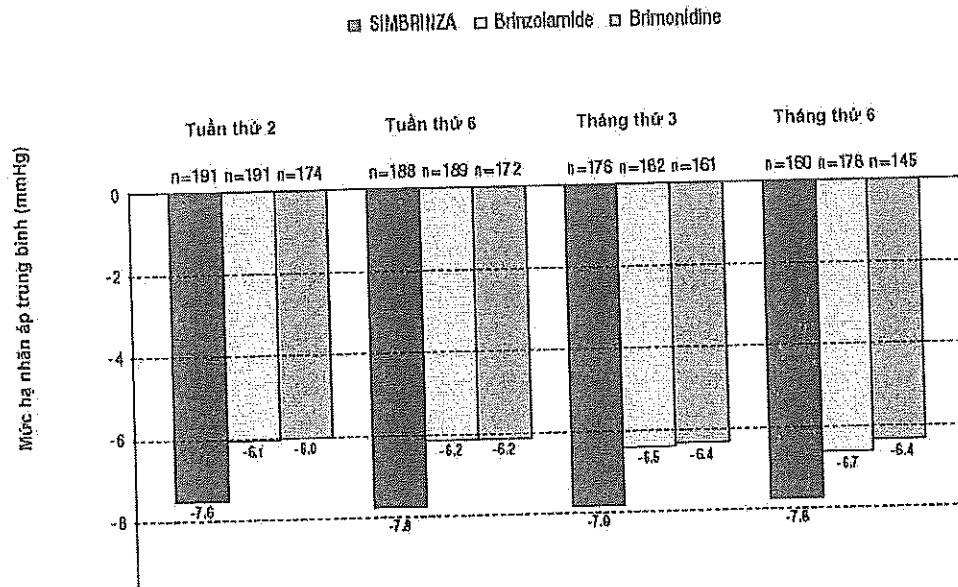
Tác dụng dược lực học

Các nghiên cứu lâm sàng

Trong một nghiên cứu lâm sàng trong 6 tháng, có đối chứng bao gồm 560 bệnh nhân mắc glôcôm góc mở (bao gồm cả tăng nhãn áp giả trúc vảy hoặc hội chứng phân tán sắc tố) và/hoặc các bệnh nhân tăng nhãn áp không được kiểm soát tốt, theo đánh giá của nghiên cứu viên, bằng đơn trị liệu hoặc đã dùng nhiều thuốc hạ nhãn áp và những bệnh nhân có nhãn áp trung bình ban ngày trước điều trị là 26 mmHg, tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày của SIMBRINZA dùng 2 lần/ngày là khoảng 8 mmHg.

Hiệu quả vượt trội có ý nghĩa thống kê về tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày được ghi nhận với SIMBRINZA so với brinzolamid 10 mg/ml hoặc brimonidin 2 mg/ml liều 2 lần/ngày ở các lần thăm khám trong nghiên cứu (Hình 1).

Hình 1. Tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày (tại thời điểm 9 giờ sáng, + 2 giờ, + 7 giờ) so với trước (mmHg) – từ các yếu tố của nghiên cứu



^a Bình phương tối thiểu từ mô hình thống kê tính cho đơn vị nghiên cứu, phân tầng dựa trên nhãn áp nền đo lúc 9 giờ sáng và nhãn áp tương ứng ở các bệnh nhân này. Sự khác biệt về điều trị (giữa thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA với từng đơn thành phần) có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,0001$

Hạ nhãn áp trung bình so với ban đầu tại mỗi thời điểm ở mỗi lần thăm khám cao hơn với SIMBRINZA (6 đến 9 mmHg) so với đơn trị liệu bằng brinzolamid (5 đến 7 mmHg) hoặc brimonidin (4 đến 7 mmHg). Phần trăm nhãn áp giảm trung bình so với ban đầu của SIMBRINZA dao động từ 23 đến 34%. Phần trăm bệnh nhân có hạ nhãn áp dưới 18 mmHg ở nhóm dùng SIMBRINZA lớn hơn ở nhóm dùng brinzolamid ở 9 trong 12 đánh giá vào tháng thứ 6 và lớn hơn nhóm dùng brimonidin trong tất cả 12 đánh giá vào tháng thứ 6. Tại thời điểm +2 giờ (thời gian tương ứng với hiệu quả đỉnh vào buổi sáng) của các lần đánh giá chính vào tháng thứ 3, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân hạ nhãn áp dưới 18 mmHg là 61,7% ở nhóm dùng SIMBRINZA, 40,1% ở nhóm dùng brinzolamid và 40,0% ở nhóm dùng brimonidin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng trong 6 tháng, có đối chứng, không kém hơn được thực hiện trên 890 bệnh nhân glôcôm góc mở (bao gồm cả tăng nhãn áp giả trúc vảy hoặc hội chứng phân tán sắc tố) và/hoặc các bệnh nhân tăng nhãn áp không được kiểm soát tốt, theo đánh giá của nghiên cứu viên, bằng đơn trị liệu hoặc đã dùng nhiều thuốc hạ nhãn áp và những bệnh nhân có nhãn áp trung bình ban ngày trước điều trị từ 26 đến 27 mmHg, mức độ không thua kém của SIMBRINZA so với sử dụng đồng thời brinzolamid 10 mg/ml phối hợp với brimonidin 2 mg/ml đã được chứng

minh ở tất cả các lần thăm khám trong nghiên cứu với tác dụng hạ nhãn áp trung bình ban ngày so với trước điều trị tương ứng (Bảng 1).

Bảng 1. So sánh sự thay đổi nhãn áp trung bình ban ngày (mmHg) so với trước điều trị - nghiên cứu không hơn kém

Lần khám	SIMBRINZA Trung bình ^a	Brinzolamid + Brimonidin Trung bình ^a	Khác biệt Trung bình ^a (Khoảng tin cậy 95%)
Tuần thứ 2	-8,4 (n=394)	-8,4 (n=384)	-0,0 (-0,4; 0,3)
Tuần thứ 6	-8,5 (n=384)	-8,4 (n=377)	-0,1 (-0,4; 0,2)
Tháng thứ 3	-8,5 (n=384)	-8,3 (n=373)	-0,1 (-0,5; 0,2)
Tháng thứ 6	-8,1 (n=346)	-8,2 (n=330)	0,1 (-0,3; 0,4)

^a Bình phương tối thiểu từ mô hình thống kê tính cho vị trí nghiên cứu, phân tầng dựa trên nhãn áp ban đầu đo lúc 9 giờ sáng và nhãn áp tương ứng ở các bệnh nhân này.

Mức độ giảm nhãn áp trung bình so với trước điều trị tại mỗi thời điểm ở mỗi lần thăm khám của SIMBRINZA hoặc các thành phần đơn lẻ sử dụng kết hợp là tương tự nhau (7 đến 10 mmHg). Phần trăm hạ nhãn áp trung bình so với trước điều trị của SIMBRINZA dao động từ 25% đến 37%. Phần trăm bệnh nhân có nhãn áp dưới 18 mmHg ở nhóm dùng SIMBRINZA tương tự với nhóm dùng brinzolamid + brimonidin ở các lần đánh giá vào cùng thời điểm tháng thứ 6. Tại thời điểm +2 giờ (thời gian tương ứng với hiệu quả đỉnh đạt được vào buổi sáng) trong các lần thăm khám chính vào tháng thứ 3, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nhãn áp dưới 18 mmHg là 65,6% ở nhóm dùng thuốc nhỏ mắt SIMBRINZA và 63,7% ở nhóm dùng brinzolamid + brimonidin.

Trẻ em

Hội đồng Dược phẩm Châu Âu miễn việc bắt buộc phải nộp kết quả nghiên cứu của SIMBRINZA trên tất cả các nhóm trẻ em trong điều trị glôcôm và tăng nhãn áp (xem mục **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** để có thông tin về việc sử dụng ở trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Brinzolamid được hấp thu qua giác mạc sau khi nhỏ mắt. Hoạt chất này cũng được hấp thu vào tuần hoàn chung sau đó thuốc liên kết mạnh với carbonic anhydrase của hồng cầu. Nồng độ thuốc trong huyết tương rất thấp. Thời gian bán thải trong máu kéo dài (>100 ngày) ở người do thuốc liên kết với carbonic anhydrase hồng cầu.

Brimonidin được hấp thu nhanh vào mắt sau khi dùng tại chỗ.

Trên thỏ, nồng độ tối đa trong mắt đạt được dưới 1 giờ trong hầu hết các trường hợp. Nồng độ đỉnh trong huyết tương người là < 1 ng/ml và đạt được trong vòng < 1 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm với chu kỳ bán thải khoảng 2-3 giờ. Thuốc không tích lũy khi dùng dài ngày.

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng đường nhỏ mắt, so sánh dược động học toàn thân ở trạng thái ổn định của SIMBRINZA dùng 2 hoặc 3 lần/ngày với brinzolamid và brimonidin dùng đơn độc với cùng mức liều, dược động học trong máu của brinzolamid và N-desethylbrinzolamid ở thuốc kết hợp tương tự brinzolamid dùng đơn độc. Tương tự, dược động học trong huyết tương ở trạng thái ổn định của brimonidin dạng kết hợp tương tự kết quả ghi nhận được khi dùng brimonidin đơn độc ngoại trừ ở nhóm dùng SIMBRINZA 2 lần/ngày, ở nhóm này AUC_{0-12 giờ} trung bình thấp hơn khoảng 25% so với khi dùng brimonidin đơn độc 2 lần/ngày.

Phân bố

Các nghiên cứu trên thỏ cho thấy nồng độ đỉnh của brinzolamid tại mắt sau khi dùng tại chỗ trong các mô trước như giác mạc, kết mạc, thủy dịch, thể mi - mỏng mắt. Thuốc được lưu giữ kéo dài trong các mô ở mắt do liên kết với carbonic anhydrase. Brinzolamid liên kết vừa phải (khoảng 60%) với protein huyết tương người.

Brimonidin cho thấy ái lực với các mô sắc tố ở mắt đặc biệt ở thể mi - mỏng mắt do đặc tính gắn kết với melanin đã biết. Tuy nhiên, dữ liệu an toàn lâm sàng và phi lâm sàng cho thấy thuốc được dung nạp tốt và an toàn khi dùng lâu dài.

Biến đổi sinh học

Brinzolamid được chuyển hóa bởi các isozym cytochrom P450 tại gan, đặc biệt là CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Chất chuyển hóa chính là N-desethylbrinzolamid, sau đó là các chất chuyển hóa N-desmethoxypropyl và O-desmethyl cũng như dẫn chất acid N-propionic được hình thành bởi quá trình oxy hóa nhánh N-propyl của O-desmethyl brinzolamid.

Brinzolamid và N-desethylbrinzolamid không ức chế isozym cytochrome P450 ở nồng độ cao hơn ít nhất 100 lần nồng độ tối đa trong tuần hoàn.

Brimonidin được chuyển hóa mạnh bởi aldehyde oxidase gan, với sự hình thành của 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin và 2,3-dioxobrimonidin là các chất chuyển hóa chính. Oxi hóa tách vòng imidazolin thành 5-bromo-6-guanidinoquinoxalin cũng đã được ghi nhận.

Thải trừ

Brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Trên người, brinzolamid và N-desethylbrinzolamid trong nước tiểu chiếm tương ứng khoảng 60% và 6% liều dùng. Dữ liệu trên chuột cho thấy thuốc thải trừ một phần qua mật (khoảng 30%), chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa.

Brimonidin tartrat được thải trừ chủ yếu trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa. Trên chuột và khỉ, các chất chuyển hóa qua nước tiểu chiếm khoảng 60% đến 70% liều dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của brinzolamid có liên quan không tuyến tính do thuốc gắn mạnh và có thể gắn bão hòa với carbonic anhydrase trong máu tuần hoàn chung và nhiều mô khác. Nồng độ thuốc

trong tuần hoàn ở trạng thái ổn định không tăng tỷ lệ với liều. Ngược lại, brimonidin có dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị trên lâm sàng.

Tương quan dược động học/độc lực học

SIMBRINZA có xu hướng tác dụng tại mắt.

Đánh giá nồng độ thuốc trong mắt người ở liều có hiệu quả không thực hiện được.

Tương quan dược động học/độc lực học của thuốc trên người với tác dụng hạ nhãn áp chưa được thực hiện.

Đối tượng đặc biệt khác

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của tuổi, chủng tộc và suy gan hoặc suy thận chưa được thực hiện với SIMBRINZA. Một nghiên cứu về brinzolamid trên người Nhật so với các bệnh nhân không phải là người Nhật cho thấy các thông số dược động học toàn thân của thuốc trên 2 nhóm người này là tương tự nhau. Một nghiên cứu về brinzolamid trên các bệnh nhân suy thận đã chứng minh nồng độ brinzolamid và N-desethylbrinzolamid toàn thân tăng 1,6 đến 2,8 lần giữa bệnh nhân không suy thận và bệnh nhân suy thận ở mức độ trung bình. Nồng độ thuốc và các chất chuyển hóa trong hồng cầu ở trạng thái ổn định tăng không ức chế tác dụng của carbonic anhydrase hồng cầu tới mức nồng độ liên quan đến tác dụng không mong muốn toàn thân. Tuy nhiên, không khuyến cáo sử dụng thuốc dạng phối hợp cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Nồng độ tối đa C_{max} , diện tích dưới đường cong AUC và thời gian bán thải của brimonidin ở người cao tuổi (>65 tuổi) tương tự ở người trẻ. Ảnh hưởng của suy giảm chức năng gan và thận đến dược động học toàn thân của brimonidin chưa được đánh giá. Nồng độ brimonidin toàn thân thấp sau khi dùng nhỏ mắt tại chỗ, sự thay đổi nồng độ thuốc trong huyết tương được mong đợi không liên quan đến biểu hiện trên lâm sàng.

Trẻ em

Dược động học toàn thân của brinzolamid và brimonidin, dùng đơn độc hoặc kết hợp trên bệnh nhân nhi chưa được nghiên cứu.

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Brinzolamid

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không gây nguy hiểm đặc biệt trên người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen và khả năng gây ung thư.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản tiền lâm sàng và các nghiên cứu độc tính tiền triển đã được ghi nhận chỉ trong trường hợp nồng độ thuốc trong tuần hoàn vượt qua nồng độ thuốc tối đa trên người cho thấy ít có liên quan đến sử dụng trên lâm sàng. Trên thỏ, thuốc dùng đường uống, độc tính trên cơ thể thỏ mẹ, liều brinzolamid lên đến 6 mg/kg/ngày (gấp 261 lần liều hàng ngày được khuyến cáo trên lâm sàng là 23 µg/kg/ngày) không cho thấy ảnh hưởng đến sự phát triển của thai

nhì. Trên chuột cống ở mức liều 18 mg/kg/ngày (gấp 783 lần liều hàng ngày được khuyến cáo trên lâm sàng), nhưng ở liều 6 mg/kg/ngày, thuốc làm giảm nhẹ sự xương hóa hộp sọ và xương ức của thai nhi.

Các kết quả này có liên quan đến sự nhiễm toan chuyển hóa và giảm trọng lượng cơ thể mẹ và giảm cân nặng của thai nhi. Liều liên quan đến giảm cân nặng của thai nhi đã được ghi nhận trên các chuột con khi chuột mẹ dùng liều từ 2 đến 18 mg/kg/ngày. Trong thời gian cho con bú, liều không gây ảnh hưởng bất lợi trên chuột con là 5 mg/kg/ngày.

Brimonidín

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không gây nguy hiểm đặc biệt cho người dựa trên các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư, độc tính trên sinh sản và phát triển.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không được dùng sau khi mở lọ 1 tháng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ đếm giọt DROPTAINER® chứa 5 ml.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

SA ALCON-COUVREUR NV

Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Bỉ.

PHIÊN BẢN

PI_Simbrinza_EMA SmPC Sep2018/VN Dec18_V1.1

