

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 23037e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã được cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 21 tháng 08 năm 20 24

Kính gửi: Santen Pharmaceutical Asia Pte. Ltd.

Địa chỉ: 6 Temasek Boulevard, #37-01, Suntec Tower Four, Singapore 038986

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 39560/TT91 ngày 27/9/2023 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm 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 với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Diquas, số đăng ký 499110530324 (SĐK cũ: VN-21445-18).

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc.

Nơi nhận:

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

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Thành Lâm



BẢNG SO SÁNH TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐƯỢC DUYỆT VÀ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN THAY ĐỔI

Dung dịch nhỏ mắt DIQUAS®

Chú thích: Thông tư số 01/2018/TT-BYT: 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

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐÃ ĐƯỢC DUYỆT	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN THAY ĐỔI	LÝ DO THAY ĐỔI
- DUNG DỊCH NHỎ MẮT ĐIỀU TRỊ KHÔ MẮT - Rx Dung dịch nhỏ mắt DIQUAS® <Natri diquafosol> Santen Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. [THÀNH PHẦN] Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ 5 mL chứa 150 mg natri diquafosol. Thành phần tá dược: Dibasic natri phosphat hydrat, dinatri edetat hydrat, natri clorid, kali clorid, dung dịch clohexidin gluconat, acid hydrocloric loãng, natri hydroxyd và nước tinh khiết. [DẠNG BẢO CHẾ] Diquas là dung dịch nhỏ mắt thân nước, trong, không màu, vô khuẩn. Sản phẩm có pH 7,2 - 7,8 và áp lực thẩm thấu 1,0 - 1,1. [CHỈ ĐỊNH] Khô mắt kết hợp với các rối loạn biểu mô kết - giác mạc đi kèm với bất thường nước mắt.	THUỐC ĐIỀU TRỊ KHÔ MẮT (KÍCH THÍCH BÀI TIẾT NƯỚC / CHẤT NHẢY) Rx DIQUAS® Dung dịch nhỏ mắt <Natri diquafosol 3%> Santen Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. [THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC] Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ 5 mL chứa 150 mg natri diquafosol. Thành phần tá dược: Dibasic natri phosphat hydrat, dinatri edetat hydrat, natri clorid, kali clorid, dung dịch clohexidin gluconat, acid hydrocloric loãng, natri hydroxyd và nước tinh khiết. [DẠNG BẢO CHẾ] Diquas là dung dịch nhỏ mắt thân nước, trong, không màu, vô khuẩn. Sản phẩm có pH 7,2 - 7,8 và áp lực thẩm thấu 1,0 - 1,1. [CHỈ ĐỊNH] Khô mắt Thận trọng liên quan đến chỉ định: Thuốc này nên được sử dụng ở những bệnh nhân được chẩn đoán bị khô mắt, kết hợp với các rối loạn biểu mô kết - giác mạc đi kèm với bất thường nước mắt.	- Diễn đạt lại theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản và thống nhất cách ghi với mẫu nhãn thuốc - Đặt tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT - Diễn đạt lại theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản

Chỉ định này được dựa trên các kết quả của nghiên cứu lâm sàng pha 3 ở những bệnh nhân có xét nghiệm Schirmer khi không gây tê ≤ 5 mm/5 phút và kết quả nhuộm fluorescein ≥ 3 điểm của thang 9 điểm. [LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG] Thuốc nhỏ mắt Thông thường, mỗi lần nhỏ vào mắt 1 giọt, 6 lần/ngày. Xử lý thuốc sau khi sử dụng Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng. [CHỐNG CHỈ ĐỊNH] Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. [CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC] - Đường dùng: Chỉ dùng để nhỏ mắt.	[CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG] Thuốc nhỏ mắt Thông thường, mỗi lần nhỏ vào mắt 1 giọt, 6 lần/ngày. Xử lý thuốc sau khi sử dụng Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng [CHỐNG CHỈ ĐỊNH] Chống chỉ định thuốc này với các bệnh nhân sau: Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. [CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC] Thận trọng liên quan đến đối tượng bệnh nhân đặc biệt Trẻ em: Chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được thực hiện ở trẻ em.	- Chuyển nội dung thận trọng liên quan đến thử nghiệm lâm sàng xuống mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Diễn đạt lại theo từ HDSD của thuốc tại Nhật Bản - Bỏ thông tin về đường dùng do thông tin này đã được ghi ở mục Cách dùng, liều dùng Chuyển nội dung Sử dụng thuốc trong nhi khoa vào mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và diễn đạt lại theo từ HDSD của thuốc tại Nhật Bản
--	---	--

- Khi dùng: + Chỉ dẫn bệnh nhân cần thận không chạm trực tiếp đầu lọ thuốc vào mắt để tránh nhiễm bẩn thuốc. + Khi dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, nên nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút. - Hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân khô mắt có xét nghiệm Schirmer khi không gây tê > 5 mm/5 phút nhưng có thời gian phá vỡ màng phim nước mắt (BUT) ≤ 5 giây. [SỬ DỤNG TRONG NHỊ KHOA] Tính an toàn của thuốc này đối với trẻ sinh thiếu cân, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ em chưa được thiết lập. (Chưa có kinh nghiệm lâm sàng.) [SỬ DỤNG KHI CÓ THAI, SINH ĐẼ HOẶC CHO CON BÚ] Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng diquafosol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hay gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng có thai nếu lợi ích điều trị dự tính hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra do dùng thuốc. Chưa có thông tin về độc tính của sản phẩm này trên thai nhi. Không rõ diquafosol và/hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị với thuốc này. [ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC] Như với bất kỳ điều trị tại mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ thuốc, hướng dẫn bệnh nhân không lái xe hoặc vận hành máy móc cho tới khi nhìn rõ.	Thận trọng khi sử dụng Bệnh nhân nên được hướng dẫn như sau: + Cần thận không để đầu lọ thuốc chạm trực tiếp vào mắt để tránh nhiễm bẩn thuốc. + Nhỏ thuốc vào túi kết mạc của mắt bị bệnh. Sau đó ấn vào túi lệ và nhắm mắt trong vòng một đến năm phút rồi mở mắt ra. + Khi dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, nên nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút. Thận trọng liên quan đến hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng Chỉ định của thuốc được dựa trên các kết quả của nghiên cứu lâm sàng pha 3 ở những bệnh nhân có xét nghiệm Schirmer không gây tê ≤ 5 mm/5 phút và kết quả nhuộm fluorescein ≥ 3 điểm của thang 9 điểm. Hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân khô mắt có xét nghiệm Schirmer khi không gây tê > 5 mm/5 phút nhưng có thời gian phá vỡ màng phim nước mắt (BUT) ≤ 5 giây. [SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ] Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Chưa có thông tin về độc tính của sản phẩm này trên thai nhi. Không rõ diquafosol và/hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị với thuốc này. [ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC] Như với bất kỳ điều trị tại mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ thuốc, hướng dẫn bệnh nhân không lái xe hoặc vận hành máy móc cho tới khi nhìn rõ.	- Thêm thông tin chi tiết hơn về thận trọng khi sử dụng - Thay đổi cách diễn đạt về sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai theo thông tư 01/2018/TT-BYT - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT.
--	---	--

[TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ TƯƠNG KỶ] Tương tác thuốc Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện với diquafosol. Nếu bệnh nhân cần dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút. Tương kỵ Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác. [TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN] Các tác dụng không mong muốn (kể cả những thay đổi bất thường về trị số xét nghiệm) đã được báo cáo ở 155 trong số 655 bệnh nhân (23,7%) trong các thử nghiệm lâm sàng thực hiện ở Nhật Bản trước khi thuốc được phê duyệt. Các tác dụng không mong muốn chính là kích ứng mắt ở 44 bệnh nhân (6,7%), tiết gỉ mắt ở 31 bệnh nhân (4,7%), sung huyết kết mạc ở 24 bệnh nhân (3,7%), đau mắt ở 18 bệnh nhân (2,7%), ngứa mắt ở 16 bệnh nhân (2,4%), cảm giác có vật lạ trong mắt ở 14 bệnh nhân (2,1%) và khó chịu ở mắt ở 7 bệnh nhân (1,1%), v.v... Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở 202 trong số 3.196 bệnh nhân (6,3%) trong nghiên cứu quan sát hậu mãi ở Nhật Bản. Các tác dụng không mong muốn chính là kích ứng mắt ở 30 bệnh nhân (0,9%), tiết gỉ mắt ở 30 bệnh nhân (0,9%), đau mắt ở 22 bệnh nhân (0,7%), tăng chảy nước mắt ở 20 bệnh nhân (0,6%) và viêm bờ mi ở 19 bệnh nhân (0,6%), v.v... Nếu quan sát thấy tác dụng không mong muốn, nên có biện pháp xử trí thích hợp kể cả ngưng dùng thuốc. <table><tr><th>Tỉ lệ mắc</th><th>Không rõ tỉ lệ mắc</th><th>≥ 5%</th><th>Từ 0,1% đến < 5%</th></tr><tr><th>Loại</th><th></th><th></th><th></th></tr><tr><td>Quá mẫn cảm</td><td>-</td><td>-</td><td>Viêm bờ mi</td></tr><tr><td>Mắt</td><td>Rối loạn biểu mô giác mạc (viêm</td><td>Kích ứng mắt</td><td>Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt,</td></tr></table> <td> [TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC] Tương tác của thuốc Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện với diquafosol. Nếu bệnh nhân cần dùng nhiều hơn một sản phẩm nhỏ mắt, phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút. Tương kỵ của thuốc Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác. [TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC] Vì các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Nếu quan sát thấy bất thường, nên có biện pháp xử trí thích hợp như ngưng dùng thuốc. <table><tr><th>Tỉ lệ mắc</th><th>≥ 5%</th><th>Từ 1% đến < 5%</th><th>< 1%</th><th>Không rõ tỉ lệ mắc</th></tr><tr><th>Loại</th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr><tr><td>Mắt</td><td>Kích ứng mắt</td><td>Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu ở mắt, viêm bờ mi</td><td>Xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (như khô mắt, cảm giác khó chịu và dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, viêm kết mạc</td><td>Rối loạn biểu mô giác mạc như viêm giác mạc sợi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc</td></tr><tr><td>Khác</td><td></td><td></td><td>Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan</td><td></td></tr></table> - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Cập nhật nội dung theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản </td>	Tỉ lệ mắc	Không rõ tỉ lệ mắc	≥ 5%	Từ 0,1% đến < 5%	Loại				Quá mẫn cảm	-	-	Viêm bờ mi	Mắt	Rối loạn biểu mô giác mạc (viêm	Kích ứng mắt	Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt,	[TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC] Tương tác của thuốc Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện với diquafosol. Nếu bệnh nhân cần dùng nhiều hơn một sản phẩm nhỏ mắt, phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút. Tương kỵ của thuốc Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác. [TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC] Vì các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Nếu quan sát thấy bất thường, nên có biện pháp xử trí thích hợp như ngưng dùng thuốc. <table><tr><th>Tỉ lệ mắc</th><th>≥ 5%</th><th>Từ 1% đến < 5%</th><th>< 1%</th><th>Không rõ tỉ lệ mắc</th></tr><tr><th>Loại</th><th></th><th></th><th></th><th></th></tr><tr><td>Mắt</td><td>Kích ứng mắt</td><td>Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu ở mắt, viêm bờ mi</td><td>Xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (như khô mắt, cảm giác khó chịu và dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, viêm kết mạc</td><td>Rối loạn biểu mô giác mạc như viêm giác mạc sợi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc</td></tr><tr><td>Khác</td><td></td><td></td><td>Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan</td><td></td></tr></table> - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Cập nhật nội dung theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản	Tỉ lệ mắc	≥ 5%	Từ 1% đến < 5%	< 1%	Không rõ tỉ lệ mắc	Loại					Mắt	Kích ứng mắt	Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu ở mắt, viêm bờ mi	Xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (như khô mắt, cảm giác khó chịu và dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, viêm kết mạc	Rối loạn biểu mô giác mạc như viêm giác mạc sợi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc	Khác			Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan	
Tỉ lệ mắc	Không rõ tỉ lệ mắc	≥ 5%	Từ 0,1% đến < 5%																																		
Loại																																					
Quá mẫn cảm	-	-	Viêm bờ mi																																		
Mắt	Rối loạn biểu mô giác mạc (viêm	Kích ứng mắt	Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt,																																		
Tỉ lệ mắc	≥ 5%	Từ 1% đến < 5%	< 1%	Không rõ tỉ lệ mắc																																	
Loại																																					
Mắt	Kích ứng mắt	Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu ở mắt, viêm bờ mi	Xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (như khô mắt, cảm giác khó chịu và dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, viêm kết mạc	Rối loạn biểu mô giác mạc như viêm giác mạc sợi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc																																	
Khác			Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan																																		

	giác mạc sợi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc, v.v...), viêm kết mạc		cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu khi nhìn, xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (cảm giác khô mắt, cảm giác lạ ở mắt, cảm giác dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt				và tăng ALT (GPT)		
Khác	-	-	Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan và tăng ALT (GPT)	Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc. [QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ] Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc. Bệnh nhân nên được tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời. [ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ] 1. Đặc tính dược lực học Cơ chế tác dụng Natri diquafosol kích thích sự bài tiết nước và chất nhầy bằng cách tác động lên thụ thể P2Y₂ trên biểu mô kết mạc và màng tế bào goblet và làm tăng nồng độ ion canxi trong tế bào. Tác động kích thích bài tiết nước mắt kể cả chất nhầy - Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt động vật bình thường (thỏ và chuột) làm tăng sự bài tiết nước mắt và chất nhầy ở các tế bào kết mạc. - Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt của mẫu chuột bị khô mắt làm tăng bài tiết nước mắt. Dùng liều lặp lại làm tăng nồng độ chất nhầy ở các mô kết mạc.					
				Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc. [QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ] Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc. Bệnh nhân nên được tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời. [ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC] Nhóm dược lý: Các giác quan – Nhân khoa – Các thuốc nhân khoa khác Mã ATC: S01XA Cơ chế tác dụng Natri diquafosol kích thích sự bài tiết nước và chất nhầy bằng cách tác động lên thụ thể P2Y₂ trên biểu mô kết mạc và màng tế bào goblet và làm tăng nồng độ ion canxi trong tế bào. Chất này cũng cho thấy tác động kích thích đối với sự biểu hiện và sản xuất chất nhầy liên kết màng trong biểu mô giác mạc. Tác động kích thích bài tiết nước mắt kể cả chất nhầy - Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt động vật bình thường (thỏ và chuột cống) làm tăng sự bài tiết nước mắt và chất nhầy ở các tế bào kết mạc. - Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt của mẫu chuột cống bị khô mắt làm tăng bài tiết nước mắt. Dùng liều lặp lại làm tăng nồng độ chất nhầy ở các mô					

- Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT

- Sửa tiêu đề và bổ sung thông tin Nhóm dược lý, mã ATC theo thông tư 01/2018/TT-BYT

- Cập nhật nội dung theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản

Cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc Nhỏ liều lặp lại natri diquafosol 6 lần mỗi ngày trong 4 tuần làm cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc ở mẫu chuột bị khô mắt theo cách thức phụ thuộc liều, và cho thấy hiệu quả tối đa ở nồng độ 1% hoặc cao hơn. Liều lặp lại natri diquafosol 1% trong 2 tuần cho thấy hiệu quả cải thiện tối đa khi nhỏ hàng ngày trên 6 lần. 2. Đặc tính dược động học Nồng độ trong huyết tương Sau khi nhỏ dung dịch natri diquafosol ở các nồng độ 0,3%, 1%, 3% hoặc 5% vào mắt người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh một giọt, 1 lần/ngày trong một ngày, 6 lần/ngày trong một ngày hoặc 6 lần/ngày trong 7 ngày, nồng độ trong huyết tương của diquafosol và các chất chuyển hóa đã được định lượng. Các nồng độ trong huyết tương của diquafosol đều ở dưới giới hạn dưới của định lượng (2ng/mL) tại mọi thời điểm ở tất cả các tình nguyện viên. Các nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa (UTP, UDP, UMP và uridin) không ảnh hưởng đến nồng độ sinh lý của các chất này bắt nguồn từ các thành phần nội sinh. (Lưu ý: nồng độ đã được phê duyệt của sản phẩm này là 3%). Phân bố đến các mô mắt ở động vật (Thỏ) Sau khi nhỏ liều đơn dung dịch nhỏ mắt ¹⁴C-natri diquafosol 3% vào mắt thỏ, phóng xạ đã được phân bố đến các mô ngoài nhãn cầu bao gồm kết mạc và giác mạc, và đạt nồng độ phóng xạ tối đa tại giác mạc và kết mạc sau khi dùng thuốc 5 phút. Sau đó, phóng xạ giảm xuống 4 - 30% các nồng độ tối đa sau khi dùng thuốc 24 giờ. Chuyển hóa (Ở người, <i>in vitro</i>) Phản ứng chuyển hóa <i>in vitro</i> sử dụng huyết tương người và microsom gan	kết mạc. Tác động kích thích sản xuất chất nhầy ở tế bào biểu mô giác mạc Natri diquafosol kích thích sự biểu hiện gen và sản xuất protein của chất nhầy liên kết màng ở các tế bào biểu mô giác mạc (<i>in vitro</i>) Cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc Nhỏ liều lặp lại natri diquafosol 6 lần mỗi ngày trong 4 tuần làm cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc ở mẫu chuột cống bị khô mắt theo cách thức phụ thuộc liều, và cho thấy hiệu quả tối đa ở nồng độ 1% hoặc cao hơn. Liều lặp lại natri diquafosol 1% trong 2 tuần cho thấy hiệu quả cải thiện tối đa khi nhỏ hàng ngày trên 6 lần. [ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC] Nồng độ trong máu Sau khi nhỏ dung dịch natri diquafosol ở các nồng độ 0,3%, 1%, 3% hoặc 5% vào cả hai mắt tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh với liều một giọt, 1 lần/ngày trong một ngày, 6 lần/ngày trong một ngày hoặc 6 lần/ngày trong 7 ngày, nồng độ trong huyết tương của natri diquafosol và các chất chuyển hóa đã được định lượng. Các nồng độ trong huyết tương của natri diquafosol đều ở dưới giới hạn định lượng dưới (2ng/mL) tại mọi thời điểm ở tất cả các tình nguyện viên. Các nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa (UTP, UDP, UMP và uridin) không ảnh hưởng đến nồng độ sinh lý của các chất này bắt nguồn từ các thành phần nội sinh. (Ghi chú: Nồng độ được phê duyệt của sản phẩm này là 3%). Phân bố Sau khi nhỏ liều đơn dung dịch nhỏ mắt ¹⁴C-natri diquafosol 3% vào mắt thỏ, phóng xạ nồng độ cao đã được phát hiện ở các mô phía ngoài nhãn cầu bao gồm kết mạc và giác mạc, và đạt nồng độ phóng xạ tối đa tại giác mạc và kết mạc sau khi dùng thuốc 5 phút. Sau đó, phóng xạ giảm xuống 4 - 30% so với nồng độ tối đa sau khi dùng thuốc 24 giờ. Chuyển hóa Phản ứng chuyển hóa <i>in vitro</i> sử dụng huyết tương người và microsom gan	- Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Cập nhật nội dung theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật Bản
--	--	---

người chứng minh rằng natri diquafosol được chuyển hóa nhanh chóng, và UMP, uridin và uracil đã được tạo ra. (Thỏ) Sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt ¹⁴C-natri diquafosol 3% vào mắt thỏ 30 phút, khó phát hiện được diquafosol trong các mô nhãn cầu, và thay vào đó, UTP, UDP, UMP, uridin và uracil đã được phát hiện.		người chứng minh rằng natri diquafosol được chuyển hóa nhanh chóng, và UMP, uridin và uracil đã được tạo ra (<i>in vitro</i>). Natri diquafosol được cho là bị thủy phân thành UTP và UMP bởi ecto alkaline phosphodiesterase I		- Bỏ nội dung số liệu an toàn tiền lâm sàng là nội dung không bắt buộc theo thông tư 01/2018/TT-BYT						
3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng Độc tính cấp (xấp xỉ liều gây chết) <table><tr><td> Đường dùng Loại </td><td> Đường tĩnh mạch 185 mg/kg </td></tr><tr><td> Chuột </td><td> > 370 mg/kg </td></tr><tr><td> Chó </td><td></td></tr></table>		Đường dùng Loại	Đường tĩnh mạch 185 mg/kg		Chuột	> 370 mg/kg	Chó			
Đường dùng Loại	Đường tĩnh mạch 185 mg/kg									
Chuột	> 370 mg/kg									
Chó										
Độc tính nhãn cầu Các dung dịch nhỏ mắt natri diquafosol 1, 3, 5 và 8% đã được nhỏ vào mắt thỏ 7 lần/ngày trong 9 tháng. Các kết quả cho thấy mặc dù đã quan sát thấy các triệu chứng kích ứng nhãn cầu nhẹ ở các nhóm được nhỏ natri diquafosol từ 3% trở lên, các triệu chứng này không đi kèm sự thay đổi mô bệnh học, và khả năng hồi phục đã được quan sát với nồng độ lên tới 5%. Vì vậy, nồng độ được coi như không quan sát thấy ảnh hưởng bất lợi là 5%.										
4. Các nghiên cứu lâm sàng Nghiên cứu pha 3 (nghiên cứu so sánh, mù đôi, ngẫu nhiên, sử dụng dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% là thuốc đối chứng). Trong nghiên cứu pha 3 ở các bệnh nhân khô mắt, Diquas (ở 144 bệnh nhân bao gồm 36 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's) làm giảm điểm nhuộm fluorescein* ở giác mạc tương đương và giảm điểm nhuộm rose bengal* ở giác mạc và kết mạc thấp hơn đáng kể so với dung dịch nhỏ mắt natri		[NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG] Nghiên cứu pha 3 tại Nhật Bản Một nghiên cứu so sánh, mù đôi, ngẫu nhiên pha 3 đã được thực hiện trên 287 bệnh nhân khô mắt (dữ liệu phân tích về an toàn gồm 286 bệnh nhân). Dung dịch nhỏ mắt giả được đã được nhỏ 6 lần/ngày trong 2 tuần trong giai đoạn quan sát. Sau đó, dùng Diquas hoặc thuốc đối chứng là dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% 6 lần/ngày trong 4 tuần. Nhóm nhỏ thuốc		- Ghi nội dung Các nghiên cứu lâm sàng theo tờ HDSD của thuốc tại Nhật						

hyaluronat tinh khiết 0,1% (là thuốc đối chứng được dùng ở 142 bệnh nhân bao gồm 32 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's).

Bảng so sánh điểm nhuộm fluorescein*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=142)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-2,12±0,14	-2,08±0,13
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,03 [-0,405 đến 0,338]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% (trung bình ± độ lệch chuẩn)

Bảng so sánh điểm nhuộm rose bengal*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=141)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-3,06±0,19	-2,38±0,18
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,67 [-1,18 đến -0,16]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% (trung bình ± độ lệch chuẩn)

Nghiên cứu dài hạn (pha 3)

Trong một nghiên cứu nhỏ thuốc dài hạn ở các bệnh nhân khô mắt (ở 244

Diquas (144 bệnh nhân trong đó có 36 bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren) có điểm nhuộm fluorescein* ở giác mạc thấp hơn, cho thấy tương đương với nhóm dùng thuốc đối chứng (142 bệnh nhân bao gồm 32 bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren), trong khi đó thuốc này làm giảm đáng kể điểm nhuộm rose bengal* ở giác mạc và kết mạc so với thuốc đối chứng.

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở 22 bệnh nhân trong số 144 bệnh nhân trong nhóm nhỏ thuốc Diquas (22/144: 15,3%). Các tác dụng không mong muốn chính bao gồm kích ứng mắt (9/144 bệnh nhân: 6,3%), tiết gỉ mắt (4/144: 2,8%) và cảm giác có vật lạ trong mắt (4/144: 2,8%).

Bảng so sánh điểm nhuộm fluorescein*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=142)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-2,12 ± 0,14	-2,08 ± 0,13
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,03 [-0,405 đến -0,338]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1%
(trung bình ± độ lệch chuẩn)

Bảng so sánh điểm nhuộm rose bengal*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=141)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-3,06 ± 0,19	-2,38 ± 0,18
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,67 [-1,18 đến -0,16]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1%
(trung bình ± độ lệch chuẩn)

Bản

bệnh nhân bao gồm 9 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's và 2 bệnh nhân có hội chứng Stevens-Johnson), nhóm nhỏ thuốc Diquas cho thấy điểm nhuộm fluorescein* ở giác mạc thấp hơn và điểm nhuộm rose bengal* ở giác mạc và kết mạc thấp hơn trong suốt giai đoạn 52 tuần nhỏ thuốc, và hiệu quả tiếp tục được kéo dài lâu hơn so với trước khi nhỏ thuốc. * Phương pháp chấm điểm trong các nghiên cứu lâm sàng Trong phương pháp nhuộm fluorescein, mức độ nặng của tổn thương giác mạc được xếp loại theo thang 9 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm fluorescein ở 3 vị trí (trên, giữa và dưới của giác mạc) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm. Trong phương pháp nhuộm rose bengal, mức độ nặng của tổn thương giác mạc và kết mạc được xếp loại theo thang 15 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm rose bengal ở 5 vị trí (trên, giữa và dưới của giác mạc, kết mạc phía mũi và kết mạc phía thái dương) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm. [QUY CÁCH ĐÓNG GÓI] Hộp 1 lọ nhựa 5 mL. [BẢO QUẢN] Bảo quản dưới 30°C trong bao bì kín. [HẠN DÙNG] Hạn dùng của sản phẩm là 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Sử dụng trong vòng 1 tháng sau khi mở nắp. Không sử dụng sản phẩm sau ngày hết hạn. [TIÊU CHUẨN] Tiêu chuẩn cơ sở [CƠ SỞ SẢN XUẤT] SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. Nhà máy Noto: 2-14, Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Nhật Bản	*Phương pháp chấm điểm trong nghiên cứu lâm sàng Trong nhuộm fluorescein, mức độ nặng của tổn thương giác mạc được xếp loại theo thang 9 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm fluorescein ở 3 vị trí (trên, giữa và dưới) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm. Trong nhuộm rose bengal, mức độ nặng của tổn thương giác mạc và kết mạc được xếp loại theo thang 15 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm rose bengal ở 5 vị trí (trên, giữa và dưới của giác mạc, kết mạc phía mũi và kết mạc phía thái dương) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm. [QUY CÁCH ĐÓNG GÓI] Hộp 1 lọ nhựa 5 mL. [ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN] Bảo quản dưới 30°C trong bao bì kín. [HẠN DÙNG] Hạn dùng của sản phẩm là 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Sử dụng trong vòng 1 tháng sau khi mở nắp. Không sử dụng sản phẩm sau ngày hết hạn. [TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC] Tiêu chuẩn cơ sở [CƠ SỞ SẢN XUẤT] SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD., Nhà máy Noto 2-14, Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Nhật Bản	- Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Sửa tiêu đề theo thông tư 01/2018/TT-BYT. - Sửa cách diễn đạt
--	---	--

T.D. SINGH