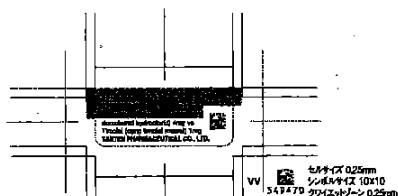


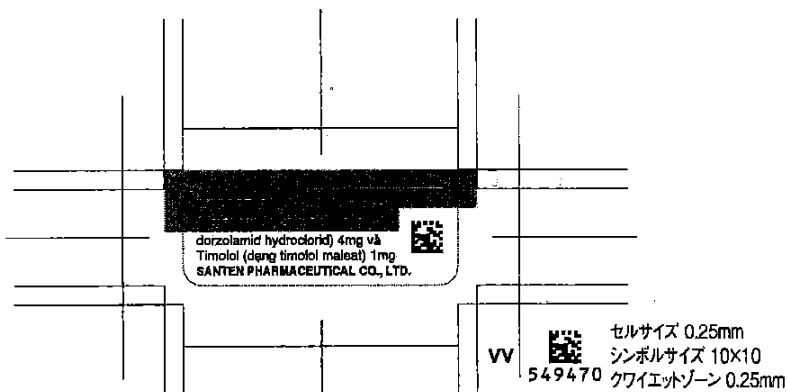


100%



参天製薬 754947 MU-2634-02
コンボトミニ配合点眼液(ベトナム) 0.2mLタックラベル(01)
2° スミ PANTONE Orange021C(60%)
7.6×22mm 大光印刷株式会社 2023年11月10日

200%

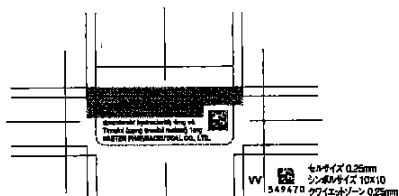


参天製薬 754947 MU-2634-02
コンボトミニ配合点眼液(ベトナム) 0.2mLタックラベル(01)
2° スミ PANTONE Orange021C(60%)
7.6×22mm 大光印刷株式会社 2023年11月10日

Thông tin số lô sản xuất, hạn dùng được in trên phần đuôi của lọ thuốc bằng tiếng Việt viết tắt theo yêu cầu của Thông tư 01/2018/TT-BYT như sau:
+ Số lô sản xuất được viết tắt là "LSX" kèm theo thông tin về ký hiệu số lô sản xuất thực tế.
+ Hạn dùng được viết tắt là "HD" kèm theo thông tin về hạn dùng của lọ thuốc thực tế được ghi theo thứ tự ngày, tháng, năm; mỗi số chỉ ngày, chỉ tháng, chỉ năm ghi bằng hai chữ số.
(Xin xem hình ảnh minh họa thông tin số lô sản xuất (LSX), hạn dùng (HD) được in trên lọ thuốc đính kèm)

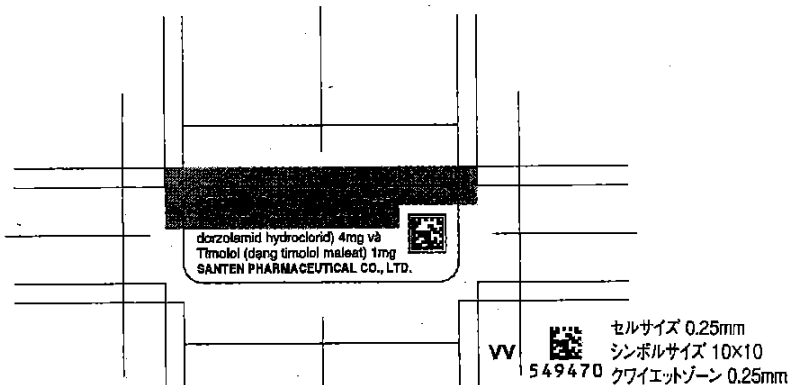


100%



参天製薬 754947 MU-2634-02
コンプトミニ配合点眼液 (ベトナム) 0.2mL タックラベル (01)
2° スミ PANTONE Orange021C (90%)
7.6×22mm 大光印刷株式会社 2023年11月10日

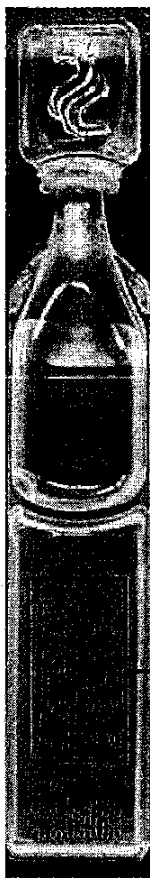
200%



参天製薬 754947 MU-2634-02
コンプトミニ配合点眼液 (ベトナム) 0.2mL タックラベル (01)
2° スミ PANTONE Orange021C (60%)
7.6×22mm 大光印刷株式会社 2023年11月10日



Hình ảnh minh họa thông tin số lô sản xuất (LSX), hạn dùng (HD) được in trên lọ thuốc



→ Thông tin số lô sản xuất, hạn dùng thay đổi theo từng lô sản xuất thực tế



Rx **COSOPT®-S**

Dung dịch nhỏ mắt, lọ đơn liều, 20 mg/ml + 5 mg/ml

<dorzolamid, timolol>

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 đơn liều 0,2 ml chứa 4,452 mg dorzolamid hydroclorid tương đương với 4 mg dorzolamid và 1,366 mg timolol maleat tương đương với 1 mg timolol.

Thành phần tá dược: Hydroxyethylcellulose, mannitol, natri citrat, natri hydroxyd và nước pha tiêm.

[DẠNG BẢO CHÈ]

COSOPT-S là dung dịch nhỏ mắt đóng trong lọ đơn liều. Dung dịch trong, không màu đến gần như không màu, hơi nhớt, có pH từ 5,5 đến 5,8, và áp lực thẩm thấu 242 - 323 mOsmol/kg.

[CHỈ ĐỊNH]

COSOPT-S được chỉ định trong điều trị áp lực nội nhãn (IOP) tăng ở những bệnh nhân bị tăng nhãn áp, glôcôm góc mở, glôcôm giả bong bao hoặc glôcôm góc mở thứ phát khác khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với thuốc chẹn beta nhỏ mắt dùng đơn độc.

[LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

Liều dùng

Thuốc nhỏ mắt

Liều dùng là một giọt COSOPT-S nhỏ vào túi kết mạc của mắt bị bệnh hai lần mỗi ngày.

Nếu đang sử dụng một sản phẩm nhỏ mắt khác, COSOPT-S và sản phẩm đó nên được dùng cách nhau ít nhất mười phút.

Thuốc này là dung dịch vô khuẩn không chứa chất bảo quản. Dung dịch chứa trong từng lọ đơn liều nên được nhỏ ngay lập tức vào mắt bị bệnh sau khi mở. Vì không thể duy trì được sự vô khuẩn sau khi mở lọ đơn liều, phần thuốc còn lại phải được bỏ ngay lập tức sau khi nhỏ thuốc.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn rửa tay trước khi nhỏ thuốc và tránh không để lọ thuốc chạm vào mắt hay các vùng xung quanh mắt bởi vì điều này có thể gây tổn thương mắt (xin xem mục **Hướng dẫn sử dụng**).

Bệnh nhân cũng cần được hướng dẫn rằng các dung dịch nhỏ mắt, nếu được xử lý không đúng cách, có thể bị nhiễm các vi khuẩn phổ biến gây nhiễm khuẩn mắt. Nhỏ dung dịch bị nhiễm khuẩn có thể dẫn đến tổn thương mắt nghiêm trọng và sau đó là mất thị lực.

Khi sử dụng kỹ thuật chặn ống lệ mũi hoặc nhắm mắt trong 2 phút, sự hấp thu toàn thân sẽ giảm đi. Điều này có thể dẫn đến giảm các tác dụng không mong muốn toàn thân và tăng tác dụng tại

chỗ.

Trẻ em

Hiệu quả ở bệnh nhi chưa được thiết lập.

Tính an toàn ở bệnh nhi dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.

(Các dữ liệu hiện có về tính an toàn ở bệnh nhi từ 2 đến dưới 6 tuổi được mô tả trong mục Dược lý học).

Hướng dẫn sử dụng

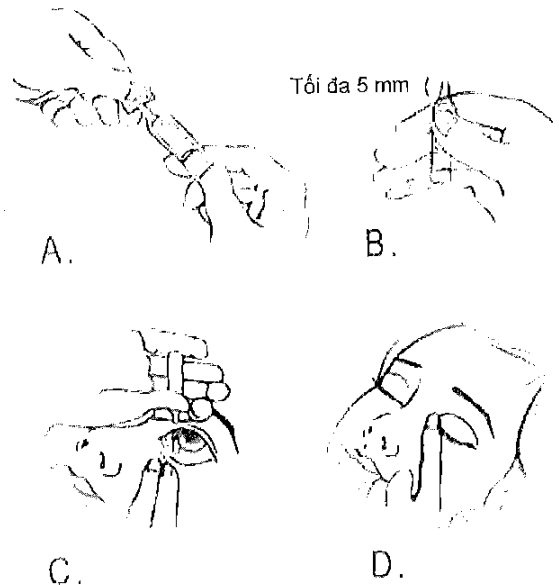
Bệnh nhân nên được hướng dẫn xử lý lọ đơn liều đúng cách như sau:

Không để lọ đơn liều chạm vào mắt hoặc vùng xung quanh mắt. Điều này có thể gây tổn thương mắt. Thuốc cũng có thể bị nhiễm các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn mắt dẫn tới tổn thương mắt nghiêm trọng, thậm chí mất thị lực. Để tránh tạp nhiễm vào dung dịch nhỏ mắt, phải mở một lọ đơn liều mới ngay trước mỗi lần sử dụng, mỗi lọ đơn liều chứa đủ dung dịch thuốc dùng cho cả hai mắt nếu bác sỹ yêu cầu nhỏ thuốc cho cả hai mắt.

Loại bỏ lọ đã mở cùng với lượng dung dịch còn lại ngay sau khi dùng.

Mở túi nhôm chứa các lọ đơn liều. Viết ngày mở túi lần đầu lên túi.

Mỗi lần sử dụng COSOPT-S:



1. Rửa tay.
2. Lấy dây các lọ đơn liều ra khỏi túi.
3. Tách riêng 1 lọ đơn liều ra khỏi dây.
4. Đặt lại dây các lọ đơn liều vào túi và gấp mép túi để đóng túi lại.

5. Để mở lọ đơn liều, xoắn mở phần trên của lọ. (Hình A).

6. Giữ lọ giữa ngón cái và ngón trỏ. Chú ý không để đầu lọ cao quá 5 mm so với rìa ngón trỏ. (Hình B).

7. Ngửa đầu ra sau hoặc nằm xuống. Đặt tay lên trán. Nên đặt ngón trỏ ngang bằng với lông mày hoặc trên sống mũi. Nhìn lên. Kéo mí mắt dưới xuống bằng tay còn lại. **Không để bất kỳ phần nào của lọ chạm vào mắt hoặc vùng xung quanh mắt.** Bóp nhẹ lọ để một giọt thuốc rơi xuống khoảng trống giữa mí mắt và mắt (Hình C). Không chớp mắt trong khi đang nhỏ thuốc. Mỗi lọ đơn liều chứa đủ dung dịch thuốc cho cả hai mắt.

8. Nhắm mắt và ấn ngón tay vào khóe mắt trong khoảng 2 phút. Điều này giúp ngăn thuốc đi vào phần còn lại của cơ thể. (Hình D).

9. Lau bỏ lượng dung dịch thừa trên vùng da quanh mắt.

Nếu bác sỹ yêu cầu nhỏ thuốc cho cả hai mắt, lặp lại các bước từ 7 đến 9 cho mắt còn lại.

Sau khi nhỏ thuốc, bỏ lọ đơn liều đã sử dụng ngay cả khi vẫn còn dung dịch để tránh tạp nhiễm vào dung dịch không chứa chất bảo quản.

Bảo quản các lọ còn lại trong túi nhôm, các lọ đó phải được sử dụng trong vòng 1 tháng sau khi mở túi lần đầu. Nếu còn bất kỳ lọ nào sau khi mở túi lần đầu 1 tháng, nên bỏ các lọ đó đi một cách an toàn và mở một túi mới. Điều quan trọng là phải tiếp tục sử dụng thuốc nhỏ mắt như được kê đơn bởi bác sỹ.

Nếu không chắc chắn về cách dùng thuốc, xin hỏi bác sỹ, dược sỹ hoặc y tá.

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 COSOPT-S ở những bệnh nhân có:

- bệnh đường hô hấp phản ứng, kể cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng.

- nhịp xoang chậm, hội chứng suy nút xoang, block xoang nhĩ, block nhĩ thất độ 2 hoặc 3 không kiểm soát được với máy tạo nhịp tim, suy tim rõ rệt, sốc tim.

- suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/phút}$) hoặc nhiễm toan tăng clo huyết.

- quá mẫn cảm với một hoặc cả hai hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của sản phẩm.

Những chống chỉ định trên dựa trên các thành phần và không phải là riêng cho chế phẩm kết hợp.

[CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC]

Tim mạch/ Các phản ứng đường hô hấp

Giống như các thuốc nhỏ mắt khác, timolol được hấp thu toàn thân. Do thành phần timolol là thuốc chẹn beta-adrenergic, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn trên tim mạch, phổi và các tác dụng không mong muốn khác giống như quan sát thấy với các thuốc chẹn beta-adrenergic dùng đường toàn thân. Tỷ lệ mắc các tác dụng không mong muốn toàn thân sau khi sử dụng thuốc nhỏ mắt thấp hơn so với sau khi sử dụng đường toàn thân. Để giảm hấp thu toàn thân, xin

xem mục **Liều dùng và cách dùng**.

Rối loạn tim

Ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch (như bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal và suy tim) và hạ huyết áp, việc điều trị với các thuốc chẹn beta nên được đánh giá cẩn trọng và nên cân nhắc điều trị với các hoạt chất khác. Bệnh nhân bị mắc các bệnh tim mạch nên được theo dõi các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này và các tác dụng không mong muốn.

Do ảnh hưởng xấu đến thời gian dẫn truyền, các thuốc chẹn beta chỉ nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân bị block tim độ 1.

Rối loạn mạch

Thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị xáo trộn/rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng (như các dạng nặng của bệnh Raynaud hoặc hội chứng Raynaud).

Rối loạn hô hấp

Các phản ứng đường hô hấp, kể cả tử vong do co thắt phế quản ở những bệnh nhân hen đã được báo cáo sau khi dùng một số thuốc nhãn khoa chẹn beta.

Thận trọng khi sử dụng COSOPT-S ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) nhẹ/vừa và chỉ sử dụng khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Suy gan

Thuốc này chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan và do đó nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Miễn dịch và quá mẫn cảm

Giống như các thuốc nhỏ mắt khác, thuốc này có thể được hấp thu toàn thân. Dorzolamid chứa một nhóm sulfonamid giống như ở các thuốc sulfonamid khác. Do đó, các tác dụng không mong muốn cùng loại xảy ra với các sulfonamid dùng đường toàn thân có thể xảy ra khi dùng tại chỗ, kể cả các phản ứng nặng như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. Nếu xảy ra các dấu hiệu của phản ứng nghiêm trọng hoặc quá mẫn cảm, hãy ngừng sử dụng sản phẩm này.

Các tác dụng không mong muốn ở mắt, tương tự như các tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy với thuốc nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid, cũng đã được thấy với thuốc này. Nếu các phản ứng này xảy ra, nên cân nhắc việc ngưng sử dụng COSOPT-S.

Trong khi dùng các thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng di truyền hoặc phản ứng phản vệ nặng với một số dị nguyên có thể có phản ứng mạnh hơn với thử thách lặp lại với các dị nguyên này và có thể không đáp ứng với liều adrenalin thông thường dùng để điều trị các phản ứng phản vệ.

Điều trị đồng thời

Hiệu quả trên áp lực nội nhãn hoặc những hiệu quả đã biết của thuốc chẹn beta toàn thân có thể được tăng lên khi timolol được dùng cho những bệnh nhân đang sử dụng một thuốc chẹn beta toàn thân. Đáp ứng của những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ. Không khuyến cáo việc sử dụng hai thuốc chẹn beta-adrenergic tại chỗ (xin xem mục **Tương tác thuốc và tương kỵ**).

Thận trọng khi dùng đồng thời timolol maleat với dung dịch nhỏ mắt omidenepag isopropyl (xin xem mục **Tương tác thuốc và tương kỵ**)

Việc sử dụng dorzolamid và các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống không được khuyến cáo.

Ngừng trị liệu

Như với các thuốc chẹn beta toàn thân, nếu việc ngưng dùng thuốc nhỏ mắt timolol là cần thiết ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành, trị liệu nên được ngưng dần dần.

Các ảnh hưởng thêm của thuốc chẹn beta

Hạ đường huyết/bệnh đái tháo đường

Thận trọng khi dùng các thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh đái tháo đường không ổn định do các thuốc chẹn beta có thể che giấu các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.

Các thuốc chẹn beta cũng có thể che giấu các dấu hiệu của bệnh cường giáp. Ngưng điều trị đột ngột các thuốc chẹn beta có thể khiến các triệu chứng trở nên xấu hơn.

Bệnh giác mạc

Các thuốc nhỏ mắt chẹn beta có thể gây khô mắt. Thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh giác mạc.

Gây mê phẫu thuật

Các thuốc nhỏ mắt chẹn beta có thể ức chế các tác dụng chủ vận beta toàn thân như của adrenalin. Nên thông báo cho bác sĩ gây mê khi bệnh nhân dùng timolol.

Trị liệu với các thuốc chẹn beta có thể làm nặng thêm các triệu chứng của bệnh nhược cơ.

Các ảnh hưởng thêm của thuốc ức chế carbonic anhydrase

Trị liệu bằng thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có liên quan với sỏi niệu như là kết quả của sự rối loạn axit- bazơ, đặc biệt là ở những bệnh nhân có tiền sử sỏi thận. Mặc dù chưa quan sát thấy rối loạn axit- bazơ với COSOPT (công thức có chất bảo quản), sỏi niệu đã được báo cáo không thường xuyên. Vì COSOPT-S chứa một chất ức chế carbonic anhydrase dùng tại chỗ mà được hấp thu toàn thân, bệnh nhân có tiền sử sỏi thận có thể tăng nguy cơ sỏi niệu trong khi sử dụng thuốc này.

Thận trọng khác

Việc kiểm soát bệnh nhân glôcôm góc đóng cấp tính đòi hỏi phải có sự can thiệp điều trị ngoài các thuốc hạ nhãn áp. Thuốc này chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị bệnh glôcôm góc đóng cấp tính.

Phù giác mạc và mất bù giác mạc không hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân có khiếm khuyết giác mạc mãn (lĩnh tồn tại từ trước và/hoặc có tiền sử phẫu thuật nội nhãn trong khi sử dụng dorzolamid). Có khả năng tăng phù giác mạc ở những bệnh nhân có số lượng tế bào nội mô thấp. Thân trọng khi kê toa COSOPT-S cho các nhóm bệnh nhân này.

Bong hắc mạc đã được báo cáo với việc điều trị bằng thuốc ức chế thủy dịch (như timolol, acetazolamid) sau phẫu thuật mổ bè cứng mạc.

Như với việc sử dụng các thuốc chống glôcôm khác, sự đáp ứng với thuốc nhỏ mắt timolol maleat bị giảm sau trị liệu kéo dài đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó 164 bệnh nhân đã được theo dõi trong ít nhất ba năm, không có sự khác biệt đáng kể trong áp lực nội nhãn trung bình đã được quan sát thấy sau giai đoạn ổn định ban đầu.

Sử dụng kính áp tròng

Thuốc này chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân đeo kính áp tròng.

Trẻ em

Xin xem mục **Được lực học**

[SỬ DỤNG KHI CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ]

Thai kỳ

Không nên sử dụng COSOPT-S trong suốt thai kỳ.

Dorzolamid

Không có dữ liệu lâm sàng đầy đủ về phơi nhiễm trong thai kỳ. Ở thỏ, dorzolamid gây quái thai ở liều gây độc cho mẹ mang thai (xin xem mục **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**).

Timolol

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng timolol ở phụ nữ mang thai. Không nên sử dụng timolol trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết. Để giảm hấp thu toàn thân, xin xem phần **Liều dùng và cách dùng**.

Các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy các ảnh hưởng dị tật nhưng cho thấy nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung khi mẹ dùng các thuốc chẹn beta đường uống. Thêm vào đó, các dấu hiệu và triệu chứng chẹn beta (như chậm nhịp tim, hạ huyết áp, suy hô hấp và hạ đường huyết) đã được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh khi các thuốc chẹn beta được dùng cho mẹ cho đến lúc sinh. Nếu thuốc này được dùng cho đến lúc sinh, trẻ sơ sinh nên được theo dõi cẩn thận trong suốt những ngày đầu mới sinh.

Cho con bú

Không biết dorzolamid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Sử dụng dorzolamid ở chuột cống cho con bú cho thấy giảm sự tăng cân của chuột con.

Các thuốc chẹn beta được bài tiết vào sữa mẹ. Tuy nhiên, ở liều điều trị của timolol trong thuốc nhỏ mắt, lượng thuốc có trong sữa mẹ có thể không đủ để gây ra các triệu chứng lâm sàng của chẹn beta ở trẻ. Để giảm sự hấp thu toàn thân, xin xem mục **Liều dùng và cách dùng**. Nếu điều trị với COSOPT-S là cần thiết, không khuyến cáo cho con bú.

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

Chưa có nghiên cứu đã được thực hiện về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra như nhìn mờ có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và/hoặc vận hành máy móc ở một số bệnh nhân.

[TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ TƯƠNG KỲ]

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể chưa được thực hiện với COSOPT-S.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, thuốc này đã được sử dụng đồng thời với các thuốc dùng đường toàn thân sau mà không có bằng chứng của các tương tác bất lợi: các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc lợi tiểu, thuốc chống viêm không steroid kể cả aspirin, và hormon (ví dụ, estrogen, insulin, thyroxin).

Có khả năng có tác dụng hiệp đồng dẫn đến hạ huyết áp và/hoặc nhịp tim chậm đáng kể khi dung dịch nhỏ mắt chẹn beta được dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh canxi đường uống, thuốc giảm catecholamin hoặc thuốc chẹn beta-adrenergic, thuốc chống loạn nhịp (bao gồm amiodaron), digitalis glycosid, các thuốc giả phó giao cảm, guanethidin, thuốc gây nghiện, và các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).

Tăng tác dụng chẹn beta toàn thân (ví dụ, giảm nhịp tim, trầm cảm) đã được báo cáo trong quá trình điều trị kết hợp các thuốc ức chế CYP2D6 (ví dụ quinidin, fluoxetin, paroxetin) và timolol.

Mặc dù một mình COSOPT (công thức có chất bảo quản) có rất ít hoặc không có tác dụng đối với kích thích đồng tử, giãn đồng tử do sử dụng đồng thời các thuốc nhãn khoa chẹn beta và adrenalin (epinephrin) thỉnh thoảng đã được báo cáo.

Thuốc chẹn beta có thể tăng tác dụng hạ đường huyết của thuốc chữa đái tháo đường.

Các thuốc chẹn beta-adrenergic đường uống có thể làm trầm trọng thêm tăng huyết áp dội ngược sau khi ngưng dùng clonidin.

Tần suất gặp các phản ứng bất lợi viêm mắt kể cả sung huyết kết mạc tăng lên trong một thử nghiệm lâm sàng dùng đồng thời timolol maleat và dung dịch nhỏ mắt omdenepag isopropyl. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời timolol maleat với dung dịch nhỏ mắt omdenepag isopropyl.

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]

Trong một nghiên cứu lâm sàng với COSOPT-S, các tác dụng không mong muốn quan sát thấy là phù hợp với các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trước đây với COSOPT (công thức có chất bảo quản), dorzolamid hydroclorid và/hoặc timolol maleat.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, đã có 1035 bệnh nhân được điều trị bằng COSOPT (công thức có chất bảo quản). Khoảng 2,4% bệnh nhân ngưng điều trị với COSOPT (công thức có chất bảo quản) vì tác dụng không mong muốn tại mắt; khoảng 1,2% bệnh nhân ngưng điều trị vì tác dụng không mong muốn tại mắt gợi ý đến dị ứng hay quá mẫn cảm (như viêm mí mắt và viêm kết mạc).

COSOPT-S đã cho thấy có hồ sơ an toàn tương tự với COSOPT (công thức chứa chất bảo quản) trong một nghiên cứu so sánh, mù đôi, liều lặp lại.

Cũng giống như các loại thuốc nhỏ mắt khác, timolol được hấp thu vào tuần hoàn toàn thân. Điều này có thể gây ra các tác dụng không mong muốn tương tự như thấy với các thuốc chẹn beta toàn thân. Tỷ lệ mắc tác dụng không mong muốn toàn thân sau khi nhỏ mắt là thấp hơn so với sau khi dùng đường toàn thân.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với COSOPT-S hoặc với một trong các

thành phần của thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong quá trình hậu mãi:

[Rất phổ biến: ($\geq 1/10$), Phổ biến: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Không phổ biến: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), và Hiếm gặp: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Không biết (không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có)]

Phân loại hệ thống cơ quan (MedDRA)	Công thức	Rất phổ biến	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp	Không biết**
Rối loạn hệ miễn dịch	COSOPT-S				các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng dị ứng toàn thân, kể cả phù mạch, mày đay, ngứa, phát ban, phản vệ	
	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng dị ứng kể cả phù mạch, mày đay, phát ban khu trú và toàn thân, phản vệ	ngứa
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat					hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat			trầm cảm*	mất ngủ*, ác mộng*, mất trí nhớ	ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid		đau đầu*		chóng mặt*, dị cảm*	

	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat		đau đầu*	chóng mắt*, ngất *	dị cảm*, gia tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ, giảm ham muốn tình dục*, tai biến mạch máu não*, thiếu máu não cục bộ	
Rối loạn mắt	COSOPT-S	cảm giác nóng mắt, cay mắt	sung huyết kết mạc, nhìn mờ, trợt xước giác mạc, ngứa mắt, chảy nước mắt			
	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid		viêm mí mắt*, kích ứng mí mắt *	viêm móng mắt-thể mi*	kích ứng kể cả đỏ*, đau*, mí mắt đóng gỉ khô*, cận thị thoáng qua (hết khi ngưng điều trị), phù giác mạc*, áp lực nội nhãn thấp*, bong hắc mạc (sau phẫu thuật mở bề cùng mạc)*	cảm giác có vật lạ trong mắt
	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat		các dấu hiệu và triệu chứng của kích ứng mắt kể cả viêm bờ mi*, viêm giác mạc*, giảm nhạy cảm giác mạc, và khô mắt*	rối loạn thị giác kể cả các thay đổi khúc xạ (trong một số trường hợp do ngưng điều trị với thuốc co đồng tử)*	sụp mí, song thị, bong hắc mạc sau phẫu thuật mở bề cùng mạc* (xin xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	ngứa, chảy nước mắt, đỏ mắt, nhìn mờ, trợt xước giác mạc
Rối loạn tai và mê đạo	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				ù tai*	

Rối loạn tim	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat			nhịp tim chậm*	đau ngực*, đánh trống ngực*, phù*, loạn nhịp tim*, suy tim sung huyết*, ngừng tim*, block tim	block nhĩ thất, suy tim
	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid					đánh trống ngực
Rối loạn mạch	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				hạ huyết áp*, chân đau khi đi bộ, hiện tượng Raynaud*, bàn tay và bàn chân lạnh *	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	COSOPT-S		viêm xoang		thở ngắn, suy hô hấp, viêm mũi, co thắt phế quản hiếm khi	
	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid				chảy máu cam*	khó thở
	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat			khó thở*	co thắt phế quản (chủ yếu là ở những bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản trước đó)*, suy hô hấp, ho*	
Rối loạn tiêu hóa	COSOPT-S	rối loạn vị giác				
	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid		buồn nôn*		kích ứng họng, khô miệng*	

PHARMAS

PHARMAS

	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat			buồn nôn*, khó tiêu*	tiêu chảy, khô miệng*	rối loạn vị giác, đau bụng, nôn
Rối loạn da và mô dưới da	COSOPT-S				viêm da tiếp xúc, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc	
	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid				phát ban*	
	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				rụng tóc*, phát ban dạng vảy nến hoặc làm trầm trọng thêm bệnh vảy nến*	phát ban da
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				lupus ban đỏ hệ thống	đau cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	COSOPT-S			sỏi niệu		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat				bệnh Peyronie*, giảm ham muốn tình dục	rối loạn chức năng tình dục
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	Dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid		suy nhược/mệt mỏi*			
	Dung dịch nhỏ mắt timolol maleat			suy nhược/mệt mỏi*		

* Những tác dụng không mong muốn này cũng được quan sát thấy với COSOPT (công thức có chất bảo quản) trong quá trình hậu mãi.

** Những tác dụng không mong muốn khác đã được quan sát thấy với thuốc nhãn khoa chẹn beta và có khả năng xảy ra với COSOPT-S.

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

[QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ]

Không có dữ liệu liên quan đến quá liều ở người do vô ý hay cố ý dùng COSOPT (công thức có chất bảo quản) hoặc COSOPT-S.

Triệu chứng

Đã có các báo cáo về vô ý quá liều với dung dịch nhỏ mắt timolol maleat dẫn đến các tác dụng toàn thân tương tự như các tác dụng được thấy với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân như chóng mặt, nhức đầu, thở ngắn, nhịp tim chậm, co thắt phế quản, và ngừng tim. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất có thể xảy ra khi dùng quá liều dorzolamid là sự mất cân bằng điện giải, tăng tình trạng nhiễm axit, và có thể có các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương.

Có ít dữ liệu liên quan đến quá liều ở người do vô ý hay cố ý dùng dorzolamid hydroclorid. Buồn ngủ đã được báo cáo khi dùng quá liều qua đường uống. Các triệu chứng sau đã được báo cáo khi dùng quá liều qua đường dùng tại chỗ: buồn nôn, chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi, giấc mơ bất thường, và khó nuốt.

Điều trị

Nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cần theo dõi nồng độ điện giải trong huyết thanh (đặc biệt là kali) và pH máu. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng timolol không được thẩm tách dễ dàng.

[DƯỢC LỰC HỌC]

Nhóm được điều trị: Các chế phẩm điều trị glôcôm và co đồng tử, Thuốc chẹn beta, Timolol, dạng phối hợp.

Mã ATC: S01ED51

Cơ chế tác dụng

COSOPT-S gồm hai thành phần: dorzolamid hydroclorid và timolol maleat. Mỗi một thành phần đều hạ áp lực nội nhãn tăng bằng cách làm giảm sự tiết thủy dịch, nhưng theo các cơ chế tác dụng khác nhau.

Dorzolamid hydroclorid là một chất ức chế có hiệu lực carbonic anhydrase II ở người. Sự ức chế carbonic anhydrase trong các tua thể mi của mắt làm giảm sự tiết thủy dịch, có thể bằng cách làm chậm sự hình thành các ion bicarbonat và sau đó làm giảm sự vận chuyển natri và dịch. Timolol maleat là một chất đối kháng thụ thể beta-adrenergic không chọn lọc. Cơ chế tác dụng chính xác của timolol maleat trong hạ áp lực nội nhãn chưa được thiết lập rõ ràng cho tới nay, mặc dù một nghiên cứu nhuộm fluorescein và các nghiên cứu nhãn áp ký chỉ ra rằng tác dụng chính có thể liên quan đến giảm sự hình thành thủy dịch. Tuy nhiên trong một số nghiên cứu, cũng đã quan sát thấy tăng nhẹ sự thoát thủy dịch. Tác dụng kết hợp của hai hoạt chất này dẫn tới làm giảm thêm áp lực nội nhãn (IOP) so với sử dụng từng thành phần đơn độc.

Sau khi nhỏ tại chỗ, COSOPT-S làm giảm áp lực nội nhãn tăng, dù có liên quan hay không có liên quan đến glôcôm. Áp lực nội nhãn tăng là yếu tố nguy cơ chính trong bệnh sinh của tổn thương thần kinh thị giác và mất thị lực do glôcôm. Thuốc này làm giảm áp lực nội nhãn mà không có các tác dụng không mong muốn phổ biến của thuốc gây co đồng tử như quáng gà, co thắt điều liết và co thắt đồng tử.

Tác dụng dược lực

Hiệu quả lâm sàng

Các nghiên cứu lâm sàng cho tới 15 tháng đã được thực hiện để so sánh tác dụng hạ IOP của COSOPT (công thức có chất bảo quản) hai lần một ngày (buổi sáng và trước khi đi ngủ) so với nhỏ đơn độc và đồng thời timolol 0,5% và dorzolamid 2,0% ở bệnh nhân glôcôm hoặc tăng nhãn áp mà việc điều trị đồng thời được xem là phù hợp trong các thử nghiệm. Nhóm đối tượng bệnh nhân bao gồm các bệnh nhân chưa qua điều trị và các bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với timolol đơn trị liệu. Phần lớn các bệnh nhân đã được điều trị với đơn trị liệu chẹn beta tại chỗ trước khi tham gia nghiên cứu. Trong một phân tích kết hợp các nghiên cứu, tác dụng hạ IOP của COSOPT (công thức có chất bảo quản) hai lần một ngày mạnh hơn so với tác dụng của đơn trị liệu với dorzolamid 2% ba lần một ngày hoặc timolol 0,5% hai lần một ngày. Tác dụng hạ IOP của COSOPT (công thức có chất bảo quản) hai lần một ngày tương đương với tác dụng của liệu pháp kết hợp giữa dorzolamid hai lần một ngày và timolol hai lần một ngày. Tác dụng hạ IOP của COSOPT (công thức có chất bảo quản) hai lần một ngày đã được chứng minh khi đo tại các thời điểm khác nhau trong ngày và tác dụng này được duy trì trong suốt quá trình điều trị dài hạn.

Trong một nghiên cứu mù đôi, song song có đối chứng với thuốc điều trị ở 261 bệnh nhân có áp lực nội nhãn tăng ≥ 22 mmHg ở một hoặc cả hai mắt, COSOPT-S có tác dụng hạ IOP tương đương với tác dụng của COSOPT (công thức có chất bảo quản). Hồ sơ an toàn của COSOPT-S tương tự như COSOPT (công thức có chất bảo quản).

Trẻ em

Một nghiên cứu có đối chứng trong ba tháng với tiêu chí chính là ghi nhận tính an toàn của dung dịch nhỏ mắt dorzolamid hydroclorid 2% ở trẻ em dưới 6 tuổi đã được thực hiện. Trong nghiên cứu này, 30 bệnh nhân từ 2 đến dưới 6 tuổi có IOP không được kiểm soát đầy đủ với đơn trị liệu bằng dorzolamid hoặc timolol đã được sử dụng COSOPT (công thức có chất bảo quản) trong một pha nhãn mờ. Hiệu quả ở những bệnh nhân này chưa được thiết lập. Trong nhóm nhỏ bệnh nhân này, việc dùng COSOPT (công thức có chất bảo quản) 2 lần một ngày nói chung được dung nạp tốt với 19 bệnh nhân hoàn thành điều trị và 11 bệnh nhân ngưng điều trị để phẫu thuật, đổi thuốc hoặc các lý do khác.

[DƯỢC ĐỘNG HỌC]

Dorzolamid hydroclorid

Không giống như các chất ức chế carbonic anhydrase đường uống, việc dùng tại chỗ dorzolamid hydroclorid cho phép hoạt chất này phát huy tác dụng trực tiếp tại mắt ở các liều thấp hơn đáng kể và vì vậy có phơi nhiễm toàn thân ít hơn. Trong các thử nghiệm lâm sàng, điều này dẫn tới giảm IOP mà không gây rối loạn axit - bazơ hoặc thay đổi đặc điểm điện giải của các chất ức chế carbonic anhydrase đường uống.

Khi dùng tại chỗ, dorzolamid vào được tuần hoàn toàn thân. Để đánh giá khả năng ức chế carbonic anhydrase toàn thân sau khi dùng tại chỗ, các nồng độ của hoạt chất và chất chuyển hóa trong các tế bào hồng cầu và huyết tương và sự ức chế carbonic anhydrase trong hồng cầu đã được đo lường. Dorzolamid tích lũy trong hồng cầu khi dùng thuốc kéo dài là kết quả của sự gắn kết có chọn lọc với CA-II trong khi duy trì các nồng độ cực thấp của hoạt chất tự do trong huyết tương. Hoạt chất ban đầu tạo thành một chất chuyển hóa N-desethyl đơn ức chế CA-II không mạnh bằng hoạt chất ban đầu nhưng cũng gây ức chế một isoenzym (CA-I) kém hoạt động hơn. Chất chuyển hóa cũng tích lũy trong các hồng cầu nơi nó gắn kết chủ yếu với CA-I. Dorzolamid gắn kết vừa phải với các protein huyết tương (khoảng 33%). Dorzolamid chủ yếu được bài tiết dưới dạng

không đổi trong nước tiểu; chất chuyển hóa cũng được bài tiết trong nước tiểu. Sau khi kết thúc liều, dorzolamid rút khỏi hồng cầu không tuyến tính, dẫn đến một sự suy giảm nhanh chóng nồng độ hoạt chất ban đầu, theo sau là một pha thải trừ chậm hơn với thời gian bán thải khoảng bốn tháng.

Khi dorzolamid được dùng đường uống để giả định phơi nhiễm toàn thân tối đa sau khi nhỏ mắt kéo dài, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 13 tuần. Ở trạng thái ổn định, hầu như không có hoạt chất tự do hoặc chất chuyển hóa trong huyết tương; sự ức chế CA trong hồng cầu ít hơn so với mức được dự đoán là cần thiết để gây ra tác dụng dược lý trên chức năng thận hoặc hô hấp. Các kết quả được động học tương tự cũng được quan sát thấy sau khi dùng lại chỗ dorzolamid hydroclorid kéo dài. Tuy nhiên, một số bệnh nhân cao tuổi bị suy thận (CrCl ước tính 30-60 ml/phút) có các nồng độ chất chuyển hóa trong hồng cầu cao hơn, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa trong sự ức chế carbonic anhydrase và không có các tác dụng không mong muốn toàn thân đáng kể có ý nghĩa lâm sàng nào có thể được quy trực tiếp cho vấn đề này.

Timolol maleat

Trong một nghiên cứu về nồng độ hoạt chất trong huyết tương ở sáu đối tượng, phơi nhiễm toàn thân với timolol đã được xác định sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt timolol maleat 0,5% hai lần mỗi ngày. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình sau liều buổi sáng là 0,46 ng/ml và sau liều buổi chiều là 0,35 ng/ml.

[DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG]

Hồ sơ an toàn toàn thân và tại mắt của từng thành phần đã được thiết lập rõ ràng.

Dorzolamid

Ở thỏ dùng dorzolamid với liều gây độc cho mẹ mang thai có liên quan đến nhiễm toan chuyển hóa, đã quan sát thấy dị tật ở các thân đốt sống.

Timolol

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai.

Ngoài ra, không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn tại mắt ở những động vật được dùng dung dịch nhỏ mắt chứa dorzolamid hydroclorid và timolol maleat hoặc dùng đồng thời dorzolamid hydroclorid và timolol maleat. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* với từng thành phần không cho thấy khả năng gây đột biến. Do đó, có thể không có nguy cơ đáng kể đối với tính an toàn ở người với liều điều trị của COSOPT-S.

[QUY CÁCH ĐÓNG GÓI]

Hộp 3 túi x 20 lọ đơn liều 0,2 ml.

[BẢO QUẢN]

Không bảo quản quá 30°C.

Bảo quản trong hộp để tránh ánh sáng.

[HẠN DÙNG]

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

COSOPT-S nên được sử dụng không quá 1 tháng sau khi mở túi lần đầu. Hủy bỏ lọ đơn liều chưa sử dụng sau thời gian này.

Hủy bỏ lọ đơn liều đã mở ngay lập tức sau lần sử dụng đầu tiên.

[TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG]

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

15/15