

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số: *6500* /QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

Hà Nội, ngày 22 tháng 6 năm 2023

Kính gửi: DKSH Singapore Pte. Ltd
*Địa chỉ: 47, Jalan Buroh, #09-01, Singapore 619491, Singapore.
Văn phòng đại diện: Tầng 12 tòa A, tòa nhà Viettel, số 285 đường
Cách Mạng Tháng Tám, Phường 12, Quận 10, Thành phố Hồ Chí
Minh.*

Cục Quản lý Dược nhận được hồ sơ số tiếp nhận 2737/TIDNN ngày 16/11/2021; xét đơn đề nghị và các tài liệu bổ sung có liên quan của Công ty (số tiếp nhận 3479, ngày 18/04/2023) về việc thay đổi nội dung tờ 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 trưởng 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 trưởng 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 tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Cianfort, số đăng ký gia hạn: 539110019923 (số đăng ký đã cấp: VN-19767-16).

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 (P), (2b).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**

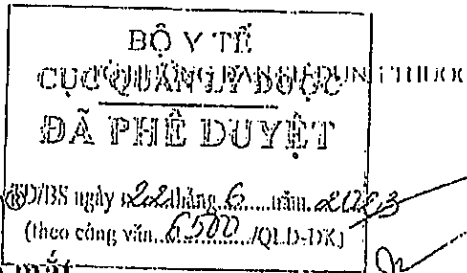
Nguyễn Thành Lâm

Rx

GANFORT

Dung dịch nhỏ mắt

Bimatoprost 0,3 mg/mL và timolol 5,0 mg/mL



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi mL chứa:

Thành phần hoạt chất: Bimatoprost 0,3 mg và timolol 5 mg tương đương với timolol malicat 6,8 mg.

Thành phần tá dược: Benzalkonium chlorid, natri chlorid, dibasic natri phosphat heptahydrat, acid citric monohydrat, acid hydrochloric hoặc natri hydroxid (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch nhỏ mắt.

CHỈ ĐỊNH

Làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân bị glaucoma góc mở hoặc tăng nhãn áp không đáp ứng đầy đủ với các thuốc chẹn beta hoặc các chất tương tự prostaglandin dùng tại chỗ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc nhỏ mắt.

GANFORT[™] được chỉ định dùng tại chỗ cho mắt.

Cũng như với bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để giảm khả năng hấp thu toàn thân, khuyến cáo nên ấn vào túi lệ ở góc mắt trong (bít điểm lệ) trong ít nhất 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ vào mỗi mắt (Thực hành y khoa chuẩn).

Liều khuyến cáo cho GANFORT[™] là 1 giọt vào mắt bệnh 1 lần/ngày, dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT[™] cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cân nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Nếu quên 1 liều, nên tiếp tục điều trị với liều kế tiếp như đã định. Không được vượt quá liều dùng là một giọt vào mắt bệnh mỗi ngày.

Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc dùng tại chỗ đường mắt, phải nhỏ các thuốc khác nhau cách nhau ít nhất 5 phút.

Sử dụng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của GANFORT[™] chưa được xác định ở bệnh nhi.

Sử dụng ở người cao tuổi

Chưa quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân người lớn cao tuổi và các bệnh nhân người lớn khác.

Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận

Chưa có nghiên cứu về GANFORT[®] trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng GANFORT[®] ở những bệnh nhân có các tình trạng sau:

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược.
- Bệnh đường hô hấp tái hoạt bao gồm cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng.
- Nhịp tim chậm xoang, hội chứng nút xoang bệnh lý (sick sinus syndrome), bloc xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ II hoặc độ III không được kiểm soát bằng máy tạo nhịp tim, suy tim rõ, sốc do tim.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT[®] ở bệnh nhân bị viêm nội nhãn hoạt động (ví dụ: viêm màng bồ đào) vì tình trạng viêm có thể trầm trọng hơn.

Phù hoàng điểm, bao gồm phù hoàng điểm dạng nang đã được báo cáo trong khi điều trị bằng GANFORT[®]. Nên thận trọng khi dùng GANFORT[®] cho bệnh nhân không có thủy tinh thể, bệnh nhân có thủy tinh thể nhân tạo với bao sau thủy tinh thể bị rách, hoặc những bệnh nhân đã biết có yếu tố nguy cơ về phù hoàng điểm (ví dụ: phẫu thuật trong mắt, tắc nghẽn tĩnh mạch võng mạc, bệnh viêm mắt và bệnh võng mạc do đái tháo đường).

Đã quan sát thấy được sự tăng sắc tố ở mống mắt sau khi điều trị bằng GANFORT[®]. Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng tăng sắc tố màu nâu ở mống mắt, có thể là vĩnh viễn. Sự thay đổi sắc tố là do tăng hàm lượng melanin trong tế bào melanin, hơn là tăng số lượng tế bào melanin. Ảnh hưởng lâu dài của sự tăng sắc tố ở mống mắt chưa được biết. Sự thay đổi màu của mống mắt được ghi nhận khi dùng bimatoprost tại mắt có thể không được chú ý trong vài tháng đến nhiều năm. Cả nốt nốt (nevus) và các đốm sắc tố nâu (freckle) trong mống mắt dường như đều không bị ảnh hưởng do điều trị.

GANFORT[®] đã được báo cáo gây ra các thay đổi đối với mô nhiễm sắc tố. Thay đổi về sắc tố đã được báo cáo thường gặp nhất là tăng sắc tố của da quanh mắt và sạm màu lông mi. Nhiễm sắc tố quanh ổ mắt đã được báo cáo là có hồi phục ở một số bệnh nhân.

Có khả năng phát triển lông ở những vùng dung dịch GANFORT[®] tiếp xúc lặp lại với bề mặt da. Vì vậy, điều quan trọng là nhỏ GANFORT[®] theo chỉ dẫn và tránh để thuốc chảy trên má hoặc những vùng da khác.

Trong các nghiên cứu về dung dịch nhỏ mắt bimatoprost 0,03% ở bệnh nhân bị glaucoma hoặc tăng nhãn áp, đã chứng minh được rằng việc tiếp xúc với mắt thường xuyên với hơn 1 liều bimatoprost mỗi ngày có thể làm giảm tác dụng làm hạ áp suất nội nhãn. Nên theo dõi áp suất nội nhãn ở những bệnh nhân sử dụng dung dịch nhỏ mắt bimatoprost với các chất tương tự prostaglandin khác.

GANFORT[®] chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân bị các tình trạng viêm nhãn cầu, glaucoma tân mạch, glaucoma do viêm, glaucoma góc đóng, glaucoma bẩm sinh hoặc glaucoma góc hẹp.

Cũng như với các thuốc dùng tại chỗ cho mắt, các hoạt chất bimatoprost và timolol trong GANFORT™ có thể được hấp thu toàn thân. Chưa quan sát thấy sự tăng hấp thu toàn thân của các hoạt chất riêng rẽ.

Do thành phần beta-adrenergic là timolol, các phản ứng phụ điển hình của thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic toàn thân có thể xảy ra, bao gồm các phản ứng sau:

Phản vệ: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng thì có thể có phản ứng nhiều hơn với việc dùng lại các chất gây dị ứng trên. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng phản vệ.

Rối loạn tim: Mặc dù hiếm gặp, nhưng các tác dụng trên tim mạch đã được báo cáo, bao gồm cả tử vong do suy tim. Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT™ ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch (ví dụ: bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, bloc tim độ I và suy tim) và hạ huyết áp. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch cần được theo dõi về các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này.

Rối loạn hô hấp: Mặc dù hiếm, các phản ứng hô hấp đã được báo cáo, kể cả tử vong, do co thắt phế quản.

GANFORT™ nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính mức độ nhẹ và trung bình.

Bệnh đái tháo đường: Cần thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta-adrenergic cho bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định) vì thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.

Cường tuyến giáp: Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu của cường tuyến giáp.

Bệnh giác mạc: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh giác mạc.

Bong màng mạch: Bong màng mạch sau thủ thuật lọc đã được báo cáo với việc sử dụng tri liệu ức chế thủy dịch (ví dụ timolol).

Các thuốc chẹn beta khác: Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân do khả năng có tác dụng cộng hưởng trên sự phong bế beta toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của những bệnh nhân này. Không khuyến cáo việc sử dụng 2 thuốc chẹn beta-adrenergic dùng tại chỗ.

Gây mê phẫu thuật: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và tăng nguy cơ hạ huyết áp khi sử dụng kết hợp với thuốc gây mê. Bác sĩ gây mê phải được thông báo nếu bệnh nhân đang sử dụng GANFORT™.

Chức năng gan và thận: GANFORT™ chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Rối loạn mạch: Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud).

Sử dụng kính sát trùng

Những bệnh nhân đang mang kính sát trùng mềm (ra nước) cần được hướng dẫn để tháo kính sát trùng ra trước khi sử dụng dung dịch GANFORT™ và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ GANFORT™ mới có thể mang lại kính sát trùng mềm.

Cảnh báo và thận trọng chung

Cần hướng dẫn cho bệnh nhân tránh để đầu của lọ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các cấu trúc xung quanh mắt để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt.

Chất benzalkonium chlorid trong GANFORT™ (đa liều) có thể được hấp thụ và gây đổi màu kính sát trùng mềm.

Benzalkonium chlorid trong GANFORT™ đã được xác định là an toàn cho mắt bằng 2 nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng GANFORT™ và giả được có chứa 0,005% benzalkonium chlorid. Các nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng phụ ở kết mạc hoặc giác mạc bằng cách kiểm tra mắt và mô bệnh học ví thể.

Sử dụng cho trẻ em

An toàn và hiệu quả của GANFORT™ chưa được chứng minh trên bệnh nhân nhi.

Sử dụng ở người cao tuổi

Chưa quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân người lớn khác.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc dùng GANFORT™ cho phụ nữ có thai. GANFORT™ chỉ được dùng trong thai kỳ nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể có đối với thai nhi.

Cho con bú

Timolol đã được phát hiện trong sữa mẹ sau khi dùng thuốc đường uống và nhỏ mắt. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy bimatoprost được bài tiết vào sữa của chuột cho con bú. Không nên dùng GANFORT™ cho phụ nữ đang cho con bú.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

GANFORT™ không ảnh hưởng đáng kể trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Cũng như bất kỳ thuốc điều trị mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ mắt, bệnh nhân nên chờ cho đến khi nhìn rõ trở lại trước khi lái xe hay sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với GANFORT™.

Thuốc chẹn beta-adrenergic: Cần theo dõi những bệnh nhân đang dùng một thuốc chẹn beta-adrenergic đường toàn thân (ví dụ: đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch) và GANFORT™ do khả năng có tác dụng cộng gộp chẹn beta đối với cả huyết áp toàn thân và áp suất nội nhãn.

Thuốc chống tăng huyết áp/glycosid tim: Có khả năng xảy ra các tác dụng cộng thêm dẫn đến hạ huyết áp, và/hoặc nhịp tim chậm rõ rệt khi dùng dung dịch nhỏ mắt chứa timolol đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dùng đường uống, guanethidin, thuốc chống loạn nhịp, các thuốc có tác dụng giống phó giao cảm digitalis glycosid và các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Thuốc giãn đồng tử: Mặc dù timolol có ti hoặc không có tác dụng trên kích thước của đồng

tử, thỉnh thoảng có báo cáo về giãn đồng tử khi timolol được dùng với thuốc giãn đồng tử như adrenalin.

Thuốc ức chế CYP2D6: Đã có báo cáo về tác dụng chẹn beta toàn thân mạnh thêm (ví dụ: giảm nhịp tim, trầm cảm) trong khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP2D6 (ví dụ: quinidin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)) và timolol.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng – Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T với GANFORT™ (đa liều)

Trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt 192024-018T và 192024-021T với GANFORT™, hầu hết các phản ứng phụ đều thoáng qua và không ở mức độ cần phải ngừng điều trị. Các phản ứng phụ đã được mã hóa, sử dụng từ điển COSTART có sẵn vào thời điểm nghiên cứu. Bảng 1 trình bày dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt và phản ánh các phản ứng phụ ở nhánh điều trị GANFORT™ như đã được báo cáo. Sự sắp xếp các phản ứng phụ dựa trên phân loại hệ cơ quan theo MedDRA (SOC) theo thứ tự đã được thống nhất quốc tế.

Bảng 1: Tóm tắt các phản ứng phụ trong nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở ≥ 1% bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng GANFORT™ (Dữ liệu gộp 12 tháng)

Nhóm hệ cơ quan Thuật ngữ ưu tiên	GANFORT™ N = 533
Rối loạn mắt	
Sung huyết kết mạc	146 (27,4%)
Cảm giác nóng rát trong mắt	45 (8,4%)
Tăng trưởng lông mi	39 (7,3%)
Ngứa mắt	35 (6,6%)
Viêm giác mạc chấm nông	35 (6,6%)
Khô mắt	25 (4,7%)
Cảm giác dị vật	21 (3,9%)
Nhiễm sắc tố mí mắt	17 (3,2%)
Sợ ánh sáng	17 (3,2%)
Cảm giác châm chích ở mắt	16 (3,0%)
Thị lực xấu đi	16 (3,0%)
Ban đỏ mí mắt	14 (2,6%)
Dau mắt	14 (2,6%)
Ấn môn giác mạc	13 (2,4%)
Rối loạn thị giác	12 (2,3%)
Viêm bờ mi	9 (1,7%)
Tiết dịch mắt	7 (1,3%)
Phù mí mắt	7 (1,3%)
Kích ứng mắt	7 (1,3%)
Chảy nước mắt tràn trụa	6 (1,1%)
Ngứa mí mắt	6 (1,1%)
Rối loạn da và mô dưới da	

Rậm lông	6 (1,1%)
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	
Nhiều đau	15 (2,8%)
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>	
Viêm mũi	6 (1,1%)

Bảng 2 trình bày các phản ứng phụ với tỷ lệ < 1% trong dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt 192024-018T và 192024-021T.

Bảng 2: Tóm tắt các phản ứng phụ trong Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở < 1% bệnh nhân (trong nhóm điều trị bằng GANFORT™ (đa liều) (Dữ liệu gộp 12 tháng)

Nhóm hệ cơ quan Thuật ngữ ưu tiên	GANFORT™ (Đa liều) N = 533
<i>Rối loạn mắt</i>	
Phù kết mạc	4 (0,8%)
Đau mí mắt	4 (0,8%)
Viêm móng mắt	4 (0,8%)
Lồng quặm	4 (0,8%)
Mỏi mắt	2 (0,4%)

Kinh nghiệm hậu mĩ

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng hậu mĩ GANFORT™ trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất.

Rối loạn mắt: phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chúng lõm mắt), tăng sắc tố móng mắt, sưng mắt, nhìn mờ, khó chịu ở mắt.

Rối loạn da và mô dưới da: tăng sắc tố da (quanh mắt), rụng tóc, đổi màu da (quanh mắt).

Rối loạn tim mạch: nhịp tim chậm.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: mệt mỏi

Rối loạn hệ thống miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm da dị ứng, phù mạch, dị ứng mắt.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, rối loạn vị giác.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, ác mộng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: hen suyễn, khó thở.

Rối loạn mạch: Tăng huyết áp

Các phản ứng phụ bổ sung

Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORT™:

Bimatoprost 0,03% đa liều (dùng nhỏ mắt)

Rối loạn mắt: mỏi mắt, thâm màu lông mi, viêm mí mắt, những thay đổi quanh nhãn cầu và mí mắt đi kèm teo mỡ quanh nhãn cầu và cứng da dẫn đến sâu rãnh mí mắt, sụp mí mắt, lõm mắt và co rút mí mắt.

Rối loạn tiền hòa: Buồn nôn.

Rối loạn mạch: Tăng huyết áp.

Timolol (dùng nhỏ mắt)

Rối loạn mắt: Giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, giả pemphigus; sa mí mắt, thay đổi khúc xạ, các dấu hiệu và triệu chứng kích ứng mắt bao gồm viêm kết mạc và viêm giác mạc.

Rối loạn tim: Loạn nhịp, bloc nhĩ thất, ngừng tim, suy tim, đau ngực, suy tim sung huyết, phù, bloc tim, đánh trống ngực, phù phổi, cơn đau thắt ngực xấu đi.

Rối loạn tai và mê đạo: 1) tai.

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, khô tiêu, buồn nôn, nôn.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, lupus ban đỏ hệ thống.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường – xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau cơ.

Rối loạn hệ thần kinh: Thiếu máu não cục bộ, tai biến mạch máu não, tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng, dị cảm, ngứa.

Rối loạn tâm thần: Thay đổi hành vi và các rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, ảo giác, bồn chồn, mất trí nhớ, buồn ngủ.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Giảm dự năng, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tình dục.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh co thắt phế quản từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), ho, sung huyết mũi, suy hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên.

Rối loạn da và mô dưới da: Dợt cấp tính của bệnh vẩy nến, phát ban dạng vẩy nến, phát ban da.

Rối loạn mạch (một phần do tim mạch): Khớp khiếm cách hồi, tay và chân lạnh, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có thông tin về quá liều GANFORT[®] ở người. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ; cần duy trì đường thở thông thoáng.

Nếu vô ý uống nhầm GANFORT[®], thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần với ý uống nhầm GANFORT[®], thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần cho chuột cống và chuột nhắt dùng đường uống, liều bimatoprost lên đến 100 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ độc tính nào. Liều này cao hơn gấp 36 lần so với liều khi tỉnh cơ uống một chai 7,5 ml, dung dịch nhỏ mắt 0,03% bimatoprost với trẻ nhỏ nặng 10kg.

Đã có báo cáo về vô ý dùng quá liều dung dịch nhỏ mắt timolol dẫn đến các tác dụng toàn thân tương tự như đã gặp với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân như chóng mặt, nhức đầu, hơi thở ngắn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và ngừng tim. Một nghiên cứu về thẩm tách máu in vitro, sử dụng ¹⁴C timolol cộng thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được thẩm tách dễ dàng khỏi các dịch này, tuy nhiên một nghiên cứu ở các bệnh nhân suy thận cho thấy timolol không dễ dàng được thẩm tách.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được trị liệu

Thuốc phối hợp của Timolol – tác nhân chẹn beta dùng trong nhãn khoa.

Mã ATC: S01ED 51

Cơ chế tác dụng

GANFORT[®] gồm 2 hoạt chất: bimatoprost và timolol maleat. Hai thành phần này làm hạ áp suất nội nhãn (IOP) qua cơ chế tác dụng bổ sung và tác dụng phối hợp, dẫn đến làm hạ thêm áp suất nội nhãn so với khi dùng từng thành phần riêng rẽ. GANFORT[®] có khởi phát tác dụng nhanh.

Bimatoprost là một chất làm hạ nhãn áp mạnh. Đó là một prostamide tổng hợp, có liên quan với prostaglandin P2α (PGF2α) về mặt cấu trúc phân tử và tác động thông qua thụ thể

prostanide đã được xác định. Bimatoprost làm hạ áp suất nội nhãn ở người bằng cách làm tăng thoát thủy dịch qua mạng lưới bề cứng mạc và màng bồ đào-cứng mạc (thông qua các kênh Schlemm).

Timolol là một thuốc chẹn thụ thể beta₁ và beta₂ adrenergic (không chọn lọc), không có tác động kích thích thần kinh giao cảm nội tại đáng kể hay tác dụng trực tiếp làm giảm hoạt động cơ tim, cũng như không có tác dụng vô cảm tại chỗ (tác động ổn định màng). Timolol làm hạ áp suất nội nhãn bằng cách giảm sự hình thành thủy dịch.

Tác dụng lâm sàng

Bimatoprost làm hạ áp suất nội nhãn với tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 12 giờ; timolol có tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 1-2 giờ. Cả bimatoprost và timolol làm hạ áp suất nội nhãn đáng kể sau liều dùng đầu tiên.

Tác dụng làm hạ áp suất nội nhãn của GANFORT[™] không kém tác dụng đạt được do điều trị hỗ trợ bằng bimatoprost (1 lần/ngày) và timolol (2 lần/ngày).

Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT[™] cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Sử dụng ở trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của GANFORT[™] trên đối tượng trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc GANFORT[™]

Nồng độ bimatoprost và timolol trong huyết tương đã được xác định trong một nghiên cứu chéo so sánh đơn trị liệu với điều trị GANFORT[™] cho những người khỏe mạnh. Sự hấp thu toàn thân của từng thuốc rất ít và không bị ảnh hưởng do sự phối hợp trong một công thức duy nhất.

Trong 2 nghiên cứu kéo dài 12 tháng đánh giá sự hấp thu toàn thân, không quan sát thấy sự tích lũy thuốc ở từng thành phần riêng rẽ.

Bimatoprost

Bimatoprost thẩm thấu vào giác mạc và củng mạc người ở phòng thí nghiệm. Sau khi nhỏ mắt, nồng độ tồn lưu toàn thân của bimatoprost rất thấp, không tích lũy theo thời gian. Sau khi nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày vào cả hai mắt trong 2 tuần, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 phút sau khi nhỏ mắt và giảm xuống dưới mức giới hạn có thể phát hiện (0,025 ng/mL) trong vòng 1,5 giờ sau khi nhỏ mắt. Các trị số trung bình của nồng độ cao nhất (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC_{0-24 giờ}) tương tự nhau giữa ngày thứ 7 và ngày thứ 14 ở mức xấp xỉ 0,08 ng/mL và 0,09 ng•giờ/mL, một cách tương ứng. Điều đó cho thấy là nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được ngay trong tuần đầu tiên sử dụng thuốc.

Bimatoprost được phân bố vừa phải vào các mô trong cơ thể, thể tích phân bố toàn thân ở người ở trạng thái ổn định là 0,67 lít/kg. Trong máu người, bimatoprost chủ yếu ở trong huyết tương. Bimatoprost gắn kết với protein huyết tương khoảng 88%.

Bimatoprost là dạng lưu thông chủ yếu trong máu một khi nó vào được tuần hoàn toàn thân sau khi dùng đường mắt. Sau đó bimatoprost trải qua sự oxy hóa, N-khử ethyl và glucuronide hóa để tạo thành nhiều chất chuyển hóa khác nhau.

Bimatoprost được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết của thận, đến 67% liều dùng đường tĩnh mạch cho những người tình nguyện khỏe mạnh được bài tiết qua nước tiểu, 25% liều dùng được bài tiết qua phân. Thời gian bán thải được xác định sau khi dùng đường tĩnh mạch là khoảng 45 phút, độ thanh thải trong máu toàn phần là 1,5 lít/giờ/kg.

Đặc điểm ở bệnh nhân cao tuổi:

Sau khi dùng liều 2 lần/ngày, trị số trung bình của diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC_{0-24 giờ}) của bimatoprost 0,0634 ng•giờ/mL ở người cao tuổi (những người 65 tuổi hoặc lớn hơn) cao hơn đáng kể so với 0,0218 ng•giờ/mL ở người lớn trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên, dấu hiệu này không xác đáng về lâm sàng vì nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân đối với cả người cao tuổi và người trẻ tuổi duy trì ở mức rất thấp sau khi dùng đường mắt. Không có sự tích lũy bimatoprost trong máu theo thời gian và biểu đồ về an toàn giống nhau giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi.

Timolol

Sau khi nhỏ mắt dung dịch 0,5% cho người đã phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ đỉnh của timolol là 898 ng/mL ở thủy dịch 1 giờ sau khi dùng. Một phần của liều này được hấp thu toàn thân, từ đó thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan. Thời gian bán hủy của timolol ở huyết tương khoảng 4-6 giờ. Timolol được chuyển hóa một phần ở gan rồi được bài tiết cùng chất chuyển hóa của nó qua thận. Timolol không gắn mạnh vào huyết tương.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Độc tính ở mắt

Các nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng liều lặp lại của dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% cho thấy dữ liệu an toàn ở mắt tương tự như của bimatoprost (dùng đơn độc) hoặc timolol (dùng đơn độc).

GANICORTM (dùng liên):

Không quan sát thấy các tác dụng phụ đáng kể về độc tính tại mắt hoặc toàn thân ở thỏ khi cho dùng bimatoprost 0,03% bằng cách nhỏ mắt tại chỗ cũng như được hỗ trợ bằng timolol 0,5%, 2 lần/ngày (BID) trong 3 tháng hoặc phối hợp với timolol 0,5%, 3 lần/ngày trong 1 tháng. Dùng tại chỗ không gây ra các tác dụng phụ toàn thân đáng kể về độc tính. Các tác dụng ở mắt trên khi được dùng dạng phối hợp giới hạn chỉ ở những thay đổi quanh mắt, được đặc trưng bởi sự tăng nổi bật của rãnh mí mắt, rộng khe mí mắt và tăng sắc tố ở mống mắt. Những tác dụng quanh mắt này có thể liên quan với nhóm hợp chất prostaglandin, vì đã quan sát thấy các kết quả tương tự trong các nghiên cứu về mắt lâu dài trước đây đối với bimatoprost ở khỉ và với các chất tương tự prostaglandin khác.

Độ an toàn ở mắt của bimatoprost 0,03% (dùng đơn độc) và timolol 0,5% (dùng đơn độc) đã được chứng minh bởi các nghiên cứu tiền lâm sàng (được mô tả dưới đây) được dùng để hỗ trợ cho việc phê duyệt LUMIGAN[®] and Timoptic[®], theo thứ tự tương ứng, và bởi hồ sơ ghi chép về việc sử dụng lâm sàng an toàn của những sản phẩm này.

Bimatoprost

Độc tính của bimatoprost (dùng đơn độc) đã được đánh giá trong các nghiên cứu nhỏ mắt trong thời gian đến 1 tháng ở thỏ trắng New Zealand (NZW), thời gian đến 6 tháng ở thỏ Dutch belted (DB), thời gian đến 1 tháng ở chó, và thời gian đến 1 năm ở khỉ.

Khó chịu ở mắt và sung huyết kết mạc nhẹ, thoáng qua đã được ghi nhận ở thỏ NZW trong cả hai nghiên cứu 3 ngày và 1 tháng ở nồng độ bimatoprost thấp là 0,001%. Tuy nhiên, thỏ sử

dùng dung dịch giả được cho thấy đáp ứng tương tự. Chó cho thấy khó chịu ở mắt và ban đỏ kết mạc nhẹ, thoáng qua ở nồng độ thấp là bimatoprost 0,001% và ở nhóm đối chứng dùng giả dược. Sử dụng bimatoprost hoặc giả dược cho thỏ DB không gây ra kích ứng mắt ở bất kỳ nghiên cứu nào. Vì kích ứng mắt nhẹ, thoáng qua được quan sát thấy ở thỏ NZW và chó dùng 4 lần/ngày nhưng không thấy ở thỏ DB được cho dùng cùng công thức bimatoprost và giả dược, 2 lần/ngày, những tác dụng này có thể là do tần suất dùng thuốc cao hơn. Không có tác dụng toàn thân nào được ghi nhận trong nghiên cứu ở mắt trên thỏ trong 6 tháng là nghiên cứu đã đạt được AUC_{0-6} tối đa cao hơn gấp 360 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Khi được nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày hoặc bimatoprost 0,1%, 2 lần/ngày trong 52 tuần cho thấy sự tăng phụ thuộc liều về sự nổi bật của rãnh mí mắt dẫn đến rộng khe mí mắt của mắt được điều trị. Mức độ nặng và tỷ lệ của tác dụng này liên quan tạm thời với liều dùng. Không quan sát thấy thay đổi nào về chức năng hoặc vị thể liên quan với thay đổi quanh mắt. Đã ghi nhận tăng sắc tố ở mống mắt trên một số động vật trong tất cả các nhóm được điều trị. Không quan sát thấy sự tăng số lượng tế bào melanin liên quan với sự nhiễm sắc tố. Dường như cơ chế tăng sắc tố mống mắt là do tăng kích thích sản xuất melanin ở tế bào melanin và không phải là do tăng số lượng tế bào melanin. Liều cao nhất (0,1%, 2 lần/ngày) đã tạo ra AUC_{0-6} tối đa cao hơn gấp khoảng 440 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị phối hợp trên lâm sàng bằng bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.

Timolol

Dùng timolol 1,5% (dạng độc) cho thỏ và chó vào 1 mắt, 3 lần/ngày lên đến 12 tháng (5 ngày/tuần) chỉ dẫn đến kích ứng mắt nhẹ, liên quan với điều trị.

Độc tính toàn thân

Các nghiên cứu về độc tính toàn thân chưa được thực hiện với dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% do cơ chế tác dụng rõ ràng và đã được hiểu rõ về các hợp chất riêng rẽ và sự đánh giá độc tính toàn thân rộng rãi về các hợp chất riêng rẽ trong các nghiên cứu sau đây.

Bimatoprost

Ảnh hưởng trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ được quan sát ở các mức tiếp xúc được xem là đủ vượt quá mức tiếp xúc tối đa đối với người cho thấy ít có ý nghĩa đối với việc sử dụng lâm sàng.

Không quan sát thấy các tác dụng ở chuột nhắt được dùng bimatoprost 4 mg/kg/ngày uống trong 3 tháng. Liều này tạo ra AUC_{0-6} tối đa cao hơn gấp khoảng 1000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Chuột nhắt cái được cho dùng liều uống 8 mg/kg/ngày cho thấy sự tăng sinh tế bào bạch huyết tuyến ức có hồi phục. Kết quả này chỉ quan sát thấy ở chuột nhắt và AUC_{0-6} tối đa cao hơn gấp khoảng 3000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Giảm liều thụ thực ăn và tăng alanin aminotransferase (ALT) và aspartat aminotransferase (AST) đã được quan sát thấy ở chuột cống đực được cho dùng ≥ 8 mg/kg/ngày trong 13 tuần. Giảm thể trọng và tăng thể trọng có hồi phục đã được quan sát thấy ở cả hai giống với liều ≥ 4 mg/kg/ngày. Tăng trọng lượng buồng trứng có hồi phục kèm theo chậm thoái hóa hoàng thể đã được ghi nhận chỉ ở chuột cái dùng ≥ 4 mg/kg/ngày. Các tác dụng trên buồng trứng chỉ được quan sát thấy trong các nghiên cứu với chuột cống chưa sinh đẻ và vì những tác dụng này không thấy ở các loài khác hoặc chuột cống mang thai cho thấy là bimatoprost có thể ảnh hưởng duy nhất đến chu kỳ hoàng thể ở chuột cống chưa sinh đẻ. Những kết quả này được

quan sát thấy ở AUC_{0-24} cao hơn ít nhất gấp 11.000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Tính đặc hiệu loài và các giới hạn tiếp xúc đáng kể chỉ ra rằng nguy cơ ảnh hưởng đến buồng trứng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên quan đến thuốc ở cả hai giống với liều 0,1 mg/kg/ngày. Đã quan sát thấy sự giảm nhẹ (9%) về thể trọng ở chuột cống cái (2 mg/kg/ngày) so với nhóm đối chứng trong nghiên cứu 1 năm trên chuột cống. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong tất cả các nhóm liều nhưng những thay đổi này không liên quan với bất kỳ tổn thương mô bệnh học nào và khả năng phục hồi là rõ ràng. Các tác dụng đến buồng trứng và gan có hồi phục và được xem là đặc hiệu loài vì những thay đổi này không được quan sát thấy ở chuột nhắt và khi với mức tiếp xúc toàn thân cao hơn lên đến gấp 8500 đến 99000 lần theo thứ tự tương ứng, so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Các tác dụng quanh mắt cũng đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày ở khỉ trong 17 tuần. Tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày tạo ra AUC_{0-24} cao hơn gấp khoảng 1600 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Các tác dụng quanh mắt qua đi sau khi ngừng điều trị. Không phát hiện thấy các bất thường về chức năng hoặc giải phẫu của mắt. Nguyên nhân cơ bản của sự nổi bật của rãnh mí mắt và rộng khe mí mắt quan sát thấy khi dùng tại mắt và tiêm tĩnh mạch cho khỉ chưa được biết. Vì các thay đổi quanh mắt được quan sát thấy với bimatoprost dùng cả tại mắt và tiêm tĩnh mạch, những nghiên cứu này cho thấy có những tác dụng đặc hiệu thụ thể tại chỗ là cơ sở của những tác dụng quanh mắt ở khỉ.

Timolol

Timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống hoặc chó với các liều đến 50 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 4 tháng đã không gây ra độc tính liên quan đến thuốc.

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư và độc tính gen

Bimatoprost không có khả năng gây ung thư ở chuột nhắt hoặc chuột cống khi được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày bằng đường miệng với các liều đến 2 mg/kg/ngày ở chuột nhắt và 1 mg/kg/ngày ở chuột cống trong 104 tuần cho các trị số AUC cao hơn gấp khoảng 1300 lần và 2000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Trong một nghiên cứu 2 năm với timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống, có sự tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ u tế bào u ác tính tuyến thượng thận ở chuột cống đực được dùng 300 mg/kg/ngày. Liều này gấp khoảng 510.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Cả bimatoprost và timolol maleat đều không được xem là có nguy cơ về độc tính gen, dựa trên các kết quả của một loạt các xét nghiệm toàn diện về độc tính gen. Bimatoprost không gây đột biến hoặc gây gây nhiễm sắc thể trong thử nghiệm Ames, thử nghiệm u lympho ở chuột nhắt hoặc ở thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt. Timolol maleat không có tiềm năng gây đột biến khi được thử nghiệm *in vivo* (chuột nhắt), trong thử nghiệm vi nhân và thử nghiệm về phát sinh tế bào (các liều lên đến 800 mg/kg) và trong thử nghiệm biến đổi tế bào khối u tân sinh *in vitro* (lên đến 100 μ g/ml). Trong thử nghiệm Ames, nồng độ cao nhất của timolol đã được sử dụng là 5.000 hoặc 10.000 μ g/dĩa, có liên quan với sự tăng các thể hồi biến (revertants) có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với chủng thử nghiệm TA 100 (trong 7 thử nghiệm sao chép) nhưng không thấy ở 3 chủng còn lại. Trong thử nghiệm với chủng thử nghiệm TA 100, không quan sát thấy mối quan hệ đáp ứng phù hợp liều và tỷ lệ thể hồi biến của mẫu thử nghiệm trên mẫu đối chứng không đạt đến 2. Một tỷ lệ bằng 2 thường được xem là tiêu chuẩn cho thử nghiệm Ames dương tính.

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản

Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản và sự phát triển sớm của phôi ở chuột cống, không có các tác dụng nào liên quan đến thuốc khi dùng bimatoprost với liều lên đến 0,6 mg/kg/ngày trên hiệu suất sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái, độc tính đối với chuột cống bố hoặc mẹ, các thông số phân tích tinh trùng, các thông số về sự làm tổ ở tử cung hoặc khả năng sống của phôi. Liều cao nhất đã tạo ra C_{max} cao hơn gấp 160 lần so với ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Mặc dù AUC_{0-24} đối với liều 0,6 mg/kg/ngày không được xác định trong nghiên cứu đặc biệt này, ở nghiên cứu này nó có thể được suy ra là cao hơn gấp 710 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng từ các dữ liệu tiếp xúc thuốc trong nghiên cứu về sự phát triển phôi.

Các nghiên cứu về sinh sản và khả năng sinh sản đối với timolol ở chuột cống cho thấy không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản của chuột đực hoặc cái ở các liều lên đến 5100 lần liều hàng ngày của dạng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai

Trong một nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai ở chuột nhắt C1D-1 được dùng bimatoprost 0,3 và 0,6 mg/kg/ngày đường uống, độc tính đối với chuột mẹ được thấy rõ ràng dưới dạng một tỷ lệ phần trăm nhỏ về sảy thai muộn (ngày 16-17) và đẻ non. Không có độc tính đối với chuột mẹ xảy ra ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày (C_{max} cao hơn gấp 28 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%). Liều thấp nhất cho thấy độc tính đối với chuột mẹ (bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày) có AUC_{0-24} cao hơn gấp 220 lần so với ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng. Nồng độ không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) ở phôi-thai là bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, tạo ra AUC_{0-24} cao hơn gấp 490 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng.

Các nghiên cứu về tình gây quái thai với timolol trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ với các liều uống lên đến 50 mg/kg/ngày (gấp 8.600 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) cho thấy không có bằng chứng về dị dạng thai. Mặc dù chậm cốt hóa xương ở thai đã được quan sát thấy ở liều này trên chuột cống, không có các tác dụng bất lợi trên sự phát triển của con sau sinh. Liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 170.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) gây độc cho động vật mẹ ở chuột nhắt và dẫn đến tăng số lượng tiêu thai.

Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh

Trong nghiên cứu về sự phát triển trước sinh và sau sinh, điều trị chuột cống thế hệ F₁ bằng bimatoprost $\geq$ 0,3 mg/kg/ngày đã ảnh hưởng đến thời kỳ mang thai và sự phát triển trước sinh, biểu hiện dưới dạng thời kỳ mang thai kéo dài, tiêu thai muộn, tử vong thai, tử vong sau sinh và giảm thể trọng của chuột con. Ở liều bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, đã quan sát thấy giảm số lứa đẻ ở vật mẹ, chỉ số thai nghén và số lứa đẻ được bú mẹ. Không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến sự phát triển sau sinh và hiệu suất giao phối của con thế hệ F₁ ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày là liều tạo ra mức tiếp xúc gấp 94 lần mức tiếp xúc ở người (AUC_{0-24}). Những thông số này bị ảnh hưởng nhẹ ở liều 0,3 mg/kg/ngày là liều tạo ra mức tiếp xúc gấp 280 lần mức tiếp xúc ở người khi dùng dạng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Chức năng hành vi thần kinh, thủ thuật mở tử cung và lứa đẻ ở chuột cống thế hệ F₁ không bị ảnh hưởng bởi các liều cao bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Dung dịch nhỏ mắt GANFORT[™] được chứa trong lọ nhựa màu trắng đục 3ml, có đầu nhỏ giọt.

Hộp 1 lọ 3 mL.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton.

Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở.

Thuốc vô khuẩn khi đầu niêm phong còn nguyên vẹn.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM: TCCS.**SẢN XUẤT BỞI:**

Allergan Pharmaceuticals Ireland

Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland.



© 20xx Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.

Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng.

Ngày sửa đổi: [Diễn ngày phê duyệt của Bộ Y Tế].



**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

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

Số 5495 / QLD-ĐK
V/v cấp nhật mẫu nhãn, nội dung tờ
hướng dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 20 tháng 5 năm 2019

Kính gửi: Allergan Singapore Pte. Ltd

Địa chỉ: 8 Marina Boulevard #05-02, Marina Bay Financial Centre,
Singapore.

Tiếp theo công văn số 14209/QLD-ĐK ngày 24/7/2018 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 18.10.2018 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận L2.881/BSTĐNN) về việc cấp nhật mẫu nhãn, nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký 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 hướng dẫn sử dụng;

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

Đồng ý để công ty được cấp nhật mẫu nhãn, nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Ganfort, số đăng ký: VN-19767-16, cụ thể:

Mẫu nhãn mới và bảng so sánh thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng 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.

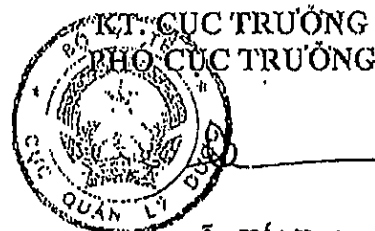
Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với mẫu nhãn cũ, nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

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:

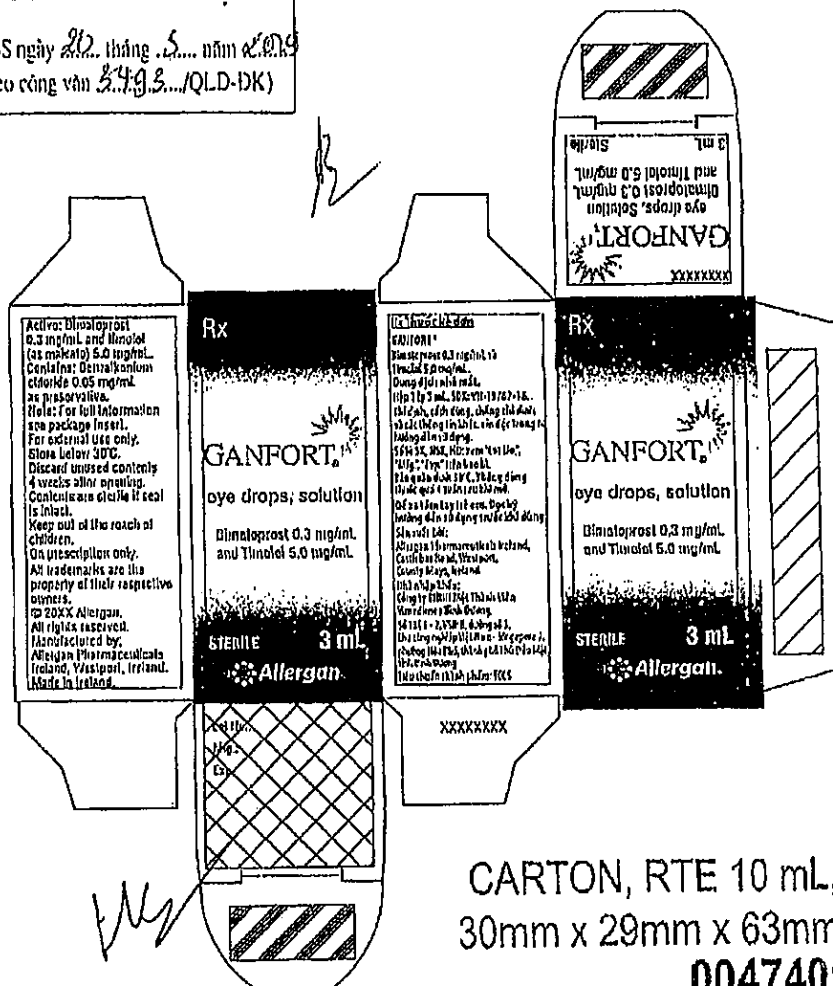
- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (AH).



Nguyễn Tất Đạt

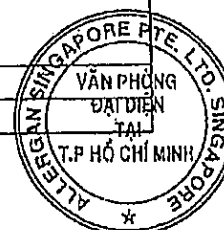
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TD/BS ngày 22 tháng 5 năm 2019
(theo công văn 8493/QLD-DK)



CARTON, RTE 10 mL,
30mm x 29mm x 63mm
0047401

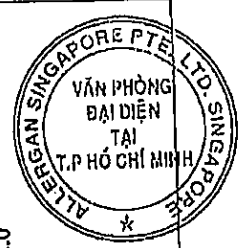
* ARTWORK IS ACTUAL SIZE	
* DROP TEMPLATE AND NOTES BEFORE PROCESSING	
Part Number:	9258BVD_GTN_02
Drawing Number:	0047401



Bảng so sánh tờ Hướng dẫn sử dụng

GANFORT (VN-19767-16)

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị thay đổi (phần tô đậm)	Ghi chú
GANFORTTM Dung dịch nhỏ mắt Bimatoprost 0,3 mg/mL và timolol 5,0 mg/mL	GANFORTTM Dung dịch nhỏ mắt Bimatoprost 0,3 mg/mL và timolol 5,0 mg/mL Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em.	Cập nhật ký hiệu trademark cho GANFORT trong toàn bộ nội dung tờ HDSD; Sửa lại cách trình bày; Chuyển các câu cảnh báo lên đầu tờ HDSD
DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Các đặc tính được lực học	DƯỢC LÝ LÂM SÀNG Các đặc tính được lực học ... Các nghiên cứu về bimatoprost cho thấy sự kiểm soát áp suất nội nhãn là tương đương nhau bất kể dùng thuốc buổi sáng hoặc buổi tối. Tuy nhiên, nếu cần thiết cho sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, có thể xem xét sử dụng vào buổi tối. Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT TM cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nếu cần xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc vào buổi tối.	Sửa lại cách trình bày Cập nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0



... Các đặc tính được động học ...	... Các đặc tính được động học ...	Sửa lại cách trình bày
LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG Thuốc nhỏ mắt. ... Liều khuyến cáo là 1 giọt GANFORTTM vào mắt bệnh một lần/ngày, dùng vào buổi sáng hoặc vào buổi tối. Nên dùng thuốc cùng một thời điểm mỗi ngày. Một số dữ liệu y văn hiệu có về GANFORTTM cho thấy dùng thuốc vào thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc vào buổi tối. ... Sử dụng ở trẻ em Độ an toàn và hiệu quả của GANFORTTM chưa được xác định ở bệnh nhi. Sử dụng ở người cao tuổi ... Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận Chưa có nghiên cứu về GANFORTTM trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.	LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG Thuốc nhỏ mắt. ... Liều khuyến cáo là 1 giọt cho GANFORTTM là 1 giọt vào mắt bệnh một lần/ngày, dùng vào buổi sáng hoặc vào buổi tối. Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Một số dữ liệu y văn hiệu có về GANFORTTM cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc vào buổi tối. ... Sử dụng ở trẻ em Độ an toàn và hiệu quả của GANFORTTM chưa được xác định ở bệnh nhi. Sử dụng ở người cao tuổi ... Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận Chưa có nghiên cứu về GANFORTTM trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.	Sửa lại cách trình bày Cập nhật ký hiệu trademark
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nên cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ ...	CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nên cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ ...	Chuyển các câu cảnh báo lên đầu tờ HDSD

Cấp nhất thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0		Do thành phần beta-adrenergic là timolol, các phản ứng phụ điển hình của thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic toàn thân có thể xảy ra, bao gồm các phản ứng sau: Phản vệ: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng thì có thể có phản ứng nhiều hơn với việc dùng lại các chất gây dị ứng trên. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng phản vệ. Các phản ứng về hô hấp và tim đã được báo cáo bao gồm cả trường hợp tử vong hiếm gặp, do co thắt phế quản hoặc liên quan với suy tim. Rối loạn tim: Mặc dù hiếm gặp, nhưng các tác dụng trên tim mạch đã được báo cáo, bao gồm cả tử vong do suy tim. Cần thận trọng khi sử dụng GANFORTTM ở bệnh nhân bị bệnh nhân bị bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, bloc tim độ 1 và suy tim) và hạ huyết áp. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch cần được theo dõi về các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này. Rối loạn hô hấp: Mặc dù hiếm, các phản ứng hô hấp đã được báo cáo, kể cả tử vong, do co thắt phế quản. Do ảnh hưởng bất lợi của thuốc trên thời gian dẫn truyền, các thuốc chẹn beta chỉ được dùng thận trọng đối với bệnh nhân bloc tim độ 1. Rối loạn mạch: Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud). Bệnh phổi tắc nghẽn: Những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nhẹ hoặc trung bình nói chung không nên dùng các sản phẩm chứa thuốc chẹn beta, bao gồm cả GANFORTTM, tuy nhiên nếu xét thấy bệnh nhân này thì cần thận trọng khi sử dụng.
--	--	---

ĐƯỢC

Cấp nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0		Phản vệ: Trong khi dùng thuốc chặn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng thì có thể có phản ứng nhiều hơn với việc dùng lặp lại các chất gây dị ứng trên với việc dùng lặp lại các chất gây dị ứng trên. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng phản vệ. Bệnh đái tháo đường: Cần thận trọng khi dùng thuốc chặn beta-adrenergic cho bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định) vì thuốc chặn thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính. ... Rối loạn mạch: Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud). Cảnh báo và thận trọng chung Những bệnh nhân đang mang kính sát trùng mềm (tra nước) cần được hướng dẫn để tháo kính sát trùng ra trước khi sử dụng dung dịch GANFORTTM và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ GANFORTTM mới có thể mang lại kính sát trùng mềm. ... Chất benzalkonium chlorid trong GANFORTTM (đa liều) có thể được hấp thụ và gây đổi màu kính sát trùng mềm. Benzalkonium chlorid trong GANFORTTM đã được xác định là an toàn cho mắt bằng 2 nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng mắt khi dùng GANFORTTM và giả được có chứa 0,005% benzalkonium chlorid. Các nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng phụ ở kết mạc hoặc giác mạc bằng cách kiểm tra mắt và mô bệnh học vi thể.
--	--	---

	Sử dụng cho trẻ em An toàn và hiệu quả của GANFORT® chưa được chứng minh trên bệnh nhân nhi. Sử dụng trong lão khoa Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn và hiệu quả đã được quan sát giữa các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân người lớn khác.	Cập nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0
--	--	--

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG	CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG	Sửa lại cách trình bày
<u>Độc tính ở mắt</u> ... <u>GANFORT™ (đa liều):</u> ... <u>Bimatoprost</u> ... <u>Timolol</u> ... <u>Độc tính toàn thân</u> ... <u>Bimatoprost</u> ... <u>Timolol</u> ... <u>Các nghiên cứu về khả năng sinh sản</u> ... <u>Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai</u> ... <u>Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh</u> ...	<u>Độc tính ở mắt</u> ... <u>GANFORT® (đa liều):</u> ... <u>Bimatoprost</u> ... <u>Timolol</u> ... <u>Độc tính toàn thân</u> ... <u>Bimatoprost</u> ... <u>Timolol</u> ... <u>Các nghiên cứu về khả năng sinh sản</u> ... <u>Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai</u> ... <u>Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh</u> ...	

PHẢN ỨNG PHỤ	PHẢN ỨNG PHỤ	Sắp xếp lại cách trình bày
Chưa quan sát thấy các phản ứng phụ của thuốc đặc hiệu đối với GANFORTTM trong các nghiên cứu lâm sàng. Các phản ứng phụ của thuốc được ghi nhận sớm đối với bimatoprost và timolol còn bị giới hạn. Đa số phản ứng phụ của thuốc là ở mắt, mức độ nhẹ và không có phản ứng nào nghiêm trọng. Dựa trên dữ liệu lâm sàng trong 12 tháng, phản ứng phụ được báo cáo hay gặp nhất là xung huyết kết mạc (hầu hết là mắt), cảm giác nóng, ngứa mắt, cảm giác đau nhức ở mắt, sợ ánh sáng, tiết dịch mắt, rối loạn thị giác, ngứa mí mắt. ít gặp (>1/1000, <1/100): nhức đầu. Rối loạn hệ thần kinh Rối loạn về mắt Rất hay gặp (>1/10): xung huyết kết mạc, phát triển lông mi. Hay gặp (>1/100, <1/10): viêm giác mạc dạng chấm nông, xước giác mạc, cảm giác nóng, ngứa mắt, cảm giác đau nhức ở mắt, cảm giác có dị vật, khó mắt, ban đỏ ở mí mắt, đau mắt, sợ ánh sáng, tiết dịch mắt, rối loạn thị giác, ngứa mí mắt. ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mống mắt, kích ứng mắt, phù kết mạc, viêm bờ mí, tràn nước mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, thị lực xấu đi, mờ mắt, lông quặm. Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mũi. Rối loạn da và mô dưới da	Chưa quan sát thấy các phản ứng phụ của thuốc đặc hiệu đối với GANFORTTM trong các nghiên cứu lâm sàng. Các phản ứng phụ của thuốc được ghi nhận sớm đối với bimatoprost và timolol còn bị giới hạn. Đa số phản ứng phụ của thuốc là ở mắt, mức độ nhẹ và không có phản ứng nào nghiêm trọng. Dựa trên dữ liệu lâm sàng trong 12 tháng, phản ứng phụ được báo cáo hay gặp nhất là xung huyết kết mạc (hầu hết là mắt), cảm giác nóng, ngứa mắt, cảm giác đau nhức ở mắt, sợ ánh sáng, tiết dịch mắt, rối loạn thị giác, ngứa mí mắt. ít gặp (>1/1000, <1/100): nhức đầu. Rối loạn hệ thần kinh Rối loạn về mắt Rất hay gặp (>1/10): xung huyết kết mạc, phát triển lông mi. Hay gặp (>1/100, <1/10): viêm giác mạc dạng chấm nông, xước giác mạc, cảm giác nóng, ngứa mắt, cảm giác đau nhức ở mắt, cảm giác có dị vật, khó mắt, ban đỏ ở mí mắt, đau mắt, sợ ánh sáng, tiết dịch mắt, rối loạn thị giác, ngứa mí mắt. ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mống mắt, kích ứng mắt, phù kết mạc, viêm bờ mí, tràn nước mắt, phù mí mắt, đau mí mắt, thị lực xấu đi, mờ mắt, lông quặm. Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mũi. Rối loạn da và mô dưới da	

Hay gặp (>1/100, <1/10): nhiễm sắc tố bờ mi. ít gặp (>1/1000, <1/100): rạm lông. Kính nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng – Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T với GANFORTTM (đa liều) Trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt 192024-018T và 192024-021T với GANFORTTM, hầu hết các phản ứng phụ đều thoáng qua và không ở mức độ cần phải ngừng điều trị. Các phản ứng phụ đã được mã hóa, sử dụng từ điển COSTART có sẵn vào thời điểm nghiên cứu. Bảng 1 trình bày dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt và phản ánh các phản ứng phụ ở nhánh điều trị GANFORTTM như đã được báo cáo. Bảng 2 trình bày các phản ứng phụ với tỷ lệ < 1% trong dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt 192024-018T và 192024-021T. Sự sắp xếp các phản ứng phụ dựa trên phân loại hệ cơ quan theo MedDRA (SOC) theo thứ tự đã được thống nhất quốc tế.	Hay gặp (>1/100, <1/10): nhiễm sắc tố bờ mi. ít gặp (>1/1000, <1/100): rạm lông. Kính nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng – Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T với GANFORTTM (đa liều) Trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt 192024-018T và 192024-021T với GANFORTTM, hầu hết các phản ứng phụ đều thoáng qua và không ở mức độ cần phải ngừng điều trị. Các phản ứng phụ đã được mã hóa, sử dụng từ điển COSTART có sẵn vào thời điểm nghiên cứu. Bảng 1 trình bày dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt và phản ánh các phản ứng phụ ở nhánh điều trị GANFORTTM như đã được báo cáo. Bảng 2 trình bày các phản ứng phụ với tỷ lệ < 1% trong dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu then chốt 192024-018T và 192024-021T. Sự sắp xếp các phản ứng phụ dựa trên phân loại hệ cơ quan theo MedDRA (SOC) theo thứ tự đã được thống nhất quốc tế. Kính nghiệm hầu mắt – GANFORT[®] (Đa liều) Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng hầu mắt GANFORT[®] (đa liều) trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo từ nguyên tử một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất. Rối loạn mắt: phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chứng lõm mắt), tăng sắc tố móng mắt, sưng mắt, nhìn mờ. Rối loạn da và mô dưới da: tăng sắc tố da (quanh mắt), rụng tóc. Rối loạn tim mạch: nhịp tim chậm. Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: mệt mỏi, rối loạn hệ thống miễn dịch, phản ứng quá mẫn bao gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm da dị ứng, phù mạch, dị ứng mắt. Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, rối loạn vị giác. Rối loạn tâm thần: mất ngủ, ác mộng.	Sắp xếp lại cách trình bày, cập nhật ký hiệu trademark và cập nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0
--	--	---

Sắp xếp lại cách trình bày, cập nhật ký hiệu trademark và cập nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0	Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: hen suyễn, khó thở. Các phản ứng phụ bổ sung Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORTTM. <u>Bimatoprost 0.03% đa liều (dùng nhỏ mắt)</u> Rối loạn mắt: Viêm kết mạc dị ứng, môi mắt, phù kết mạc, ban đỏ (quanh ổ mắt), sạm màu lông mi, viêm móng mắt, nhìn mờ Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt Rối loạn mạch: Tăng huyết áp Rối loạn tai và mê đạo: Û tai Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược/Mệt mỏi Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, phù mạch, phát ban toàn thân và khu trú, ngứa, nổi mề đay, lupus ban đỏ hệ thống.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: hen suyễn, khó thở. Các phản ứng phụ bổ sung Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORTTM. <u>Bimatoprost 0.03% đa liều (dùng nhỏ mắt)</u> Rối loạn mắt: Viêm kết mạc dị ứng, môi mắt, phù kết mạc, ban đỏ (quanh ổ mắt), sạm màu lông mi, viêm móng mắt, nhìn mờ Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt Rối loạn mạch: Tăng huyết áp. <u>Timolol (dùng nhỏ mắt)</u> Rối loạn mắt: Bong màng mạch sau phẫu thuật lọc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, giả pemphigus, sa mi mắt, thay đổi khúc xạ, các dấu hiệu và triệu chứng kích ứng mắt bao gồm viêm kết mạc và viêm giác mạc Rối loạn tim: Loạn nhịp, bloc nút thất, nhịp tim chậm (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH), ngưng tim, suy tim, đau ngực, suy tim sung huyết, phù, bloc tim, đánh trống ngực, phù phổi, cơn đau thắt ngực xấu đi. Rối loạn tai và mê đạo: Û tai. Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược/Mệt mỏi Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, phù mạch, phát ban toàn thân và khu trú, ngứa, nổi mề đay, lupus ban đỏ hệ thống.	Các phản ứng phụ bổ sung Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORTTM. <u>Bimatoprost 0.03% đa liều (dùng nhỏ mắt)</u> Rối loạn mắt: Viêm kết mạc dị ứng, môi mắt, phù kết mạc, ban đỏ (quanh ổ mắt), sạm màu lông mi, viêm móng mắt, nhìn mờ Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt Rối loạn mạch: Tăng huyết áp <u>Timolol (dùng nhỏ mắt)</u> Rối loạn mắt: Bong màng mạch sau phẫu thuật lọc (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, giả pemphigus, sa mi mắt, thay đổi khúc xạ, các dấu hiệu và triệu chứng kích ứng mắt bao gồm viêm kết mạc và viêm giác mạc Rối loạn tim: Loạn nhịp, bloc nút thất, nhịp tim chậm (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH), ngưng tim, suy tim, đau ngực, suy tim sung huyết, phù, bloc tim, đánh trống ngực, phù phổi, cơn đau thắt ngực xấu đi Rối loạn tai và mê đạo: Û tai Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, loạn vị giác, khó tiêu, buồn nôn, nôn Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược/Mệt mỏi Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, phù mạch, phát ban toàn thân và khu trú, ngứa, nổi mề đay, lupus ban đỏ hệ thống

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân đói tháo đường – xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG) Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau cơ Rối loạn hệ thần kinh: Thiếu máu não cục bộ, tai biến mạch máu não, tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng, dị cảm, ngứa Rối loạn tâm thần: Thay đổi hành vi và các rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, úc lẩn, trầm cảm, mất định hướng, ảo giác, mất ngủ, bồn chồn, mất trí nhớ, buồn ngủ, ác mộng Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Giảm dực năng, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tinh dục Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Có thất phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh có thất phế quản từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), ho, khó thở, sung huyết mũi, suy hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc, đợt cấp của bệnh vẩy nến, phát ban dạng vẩy nến, phát ban da Rối loạn mạch (một phần do tim mạch): Khập khiễng cách hồi, tay và chân lạnh, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud	Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân đói tháo đường – xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG) Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau cơ Rối loạn hệ thần kinh: Thiếu máu não cục bộ, tai biến mạch máu não, tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng, dị cảm, ngứa Rối loạn tâm thần: Thay đổi hành vi và các rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, úc lẩn, trầm cảm, mất định hướng, ảo giác, mất ngủ, bồn chồn, mất trí nhớ, buồn ngủ, ác mộng Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Giảm dực năng, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tinh dục Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Có thất phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh có thất phế quản từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), ho, khó thở, sung huyết mũi, suy hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc, đợt cấp của bệnh vẩy nến, phát ban dạng vẩy nến, phát ban da Rối loạn mạch (một phần do tim mạch): Khập khiễng cách hồi, tay và chân lạnh, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud	Sắp xếp lại cách trình bày, cập nhật ký hiệu trademark và cập nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0
Kính nghiệm hậu mồi – GANFORT™ (Đa liều) Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng dụng hậu mồi GANFORT™ (đa liều) trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất Rối loạn mắt: Phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chứng lõm mí mắt), tăng sắc tố mống mắt Rối loạn da: Tăng sắc tố da (quanh mắt) Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.	Kính nghiệm hậu mồi – GANFORT™ (Đa liều) Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng dụng hậu mồi GANFORT™ (đa liều) trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất Rối loạn mắt: Phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chứng lõm mí mắt), tăng sắc tố mống mắt Rối loạn da: Tăng sắc tố da (quanh mắt) Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.	Chuyển lên đoạn trên, trước phần “Các phản ứng phụ bổ sung” Chuyển các câu cảnh báo lên đầu tờ HDSD

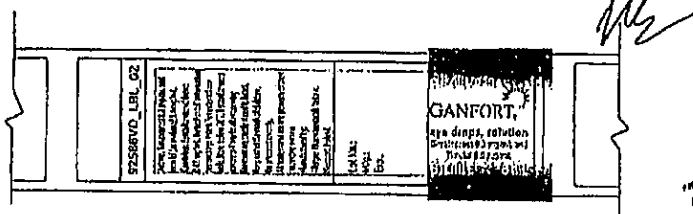
QUÁ LIỀU	Chưa có thông tin về quá liều GANFORT™ ở người. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, cần duy trì đường thở thông thoáng. Nếu vô ý uống nhầm GANFORT™, thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần cho chuột cống và chuột nhắt dùng đường uống, liều bimatoprost lên đến 100 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ độc tính nào. Liều này cao hơn gấp 36 lần so với liều khi tình cờ uống một chai 7,5 mL dung dịch nhỏ mắt 0,03% bimatoprost với trẻ nhỏ nặng 10kg. ...	Chưa có thông tin về quá liều GANFORT™ ở người. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ, cần duy trì đường thở thông thoáng. Nếu vô ý uống nhầm GANFORT™, thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần cho chuột cống và chuột nhắt dùng đường uống, liều bimatoprost lên đến 100 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ độc tính nào. Liều này cao hơn gấp 36 lần so với liều khi tình cờ uống một chai 7,5 mL dung dịch nhỏ mắt 0,03% bimatoprost với trẻ nhỏ nặng 10kg. ...	Cấp nhật ký hiệu trademark, cấp nhật thông tin theo tài liệu Core Data Sheet phiên bản 2.0
-----------------	---	---	---

BẢO QUẢN	... Để xa tầm tay trẻ em. ...	BẢO QUẢN ... Để xa tầm tay trẻ em. ... Tiêu chuẩn thành phẩm: TCOS.	Chuyển các câu cảnh báo lên đầu tờ HDSD
© 2015 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan. Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng. Ngày sửa đổi: hướng dẫn sử dụng: Tháng 11 năm 2015	© 2015xx Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan. Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng. Ngày sửa đổi: hướng dẫn sử dụng: Tháng 11 năm 2015 [Điền ngày phê duyệt của Bộ Y Tế]	Bổ sung Tiêu chuẩn theo quy định trong thông tư 01/2018/TT-BYT Cấp nhật nội dung về copyright và ngày sửa đổi	
CÁC THÔNG TIN KHÁC KHÔNG THAY ĐỔI			

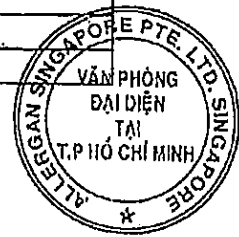
**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

TD/BS ngày 20 tháng 5 năm 2019
(theo công văn 3493/QLD-DK)

Handwritten signature



* ARTWORK IS ACTUAL SIZE * DROP TEMPLATE AND NOTES BEFORE PROCESSING	
Part Number:	92588VD_LBL_02
Drawing Number:	0231001



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÁ PHÊ DUYỆT

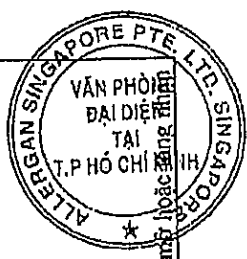
TD/BS ngày 01 tháng 6 năm 2020
 (theo công văn 244/LQ/QLD-ĐK)

BẢNG SO SÁNH TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
GANFORT

Lý do thay đổi:

- Thay đổi thứ tự các phần theo Thông tư 01/2018/TT-BYT về Quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc
- Cập nhật theo Company Core Data Sheet phiên bản 03

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt	Tờ hướng dẫn sử dụng đề nghị thay đổi
Rx Thuốc bán theo đơn GANFORT® Dung dịch nhỏ mắt Bimatoprost 0,3 mg/mL và timolol 5,0 mg/mL Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. MÔ TẢ Mỗi mL chứa: Hoạt chất: Bimatoprost 0,3 mg và timolol 5 mg tương đương với timolol 6,8 mg. Tá dược: Benzalkonium chlorid, natri chlorid, dibasic natri phosphat heptahydrat, acid citric monohydrat, acid hydrochloric hoặc natri hydroxid (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết. DẠNG BẢO CHẾ Dung dịch nhỏ mắt CHỈ ĐỊNH Làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân bị glaucoma góc mở hoặc tăng nhãn	Rx GANFORT® Dung dịch nhỏ mắt Bimatoprost 0,3 mg/mL và timolol 5,0 mg/mL Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC Mỗi mL chứa: Thành phần hoạt chất: Bimatoprost 0,3 mg và timolol 5 mg tương đương với timolol maleat 6,8 mg. Thành phần tá dược: Benzalkonium chlorid, natri chlorid, dibasic natri phosphat heptahydrat, acid citric monohydrat, acid hydrochloric hoặc natri hydroxid (để điều chỉnh pH), nước tinh khiết. DẠNG BẢO CHẾ Dung dịch nhỏ mắt CHỈ ĐỊNH Làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân bị glaucoma góc mở hoặc tăng nhãn



áp không đáp ứng đầy đủ với các thuốc chẹn beta hoặc các chất tương tự prostaglandin dùng tại chỗ.	áp không đáp ứng đầy đủ với các thuốc chẹn beta hoặc các chất tương tự prostaglandin dùng tại chỗ.
LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG Thuốc nhỏ mắt. GANFORT® được chỉ định dùng tại chỗ cho mắt. Cũng như với bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để giảm khả năng hấp thu toàn thân, khuyến cáo nên ấn vào túi lệ ở góc mắt trong (bít điểm lệ) trong ít nhất 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ vào mỗi mắt (Thực hành y khoa chuẩn). Liều khuyến cáo cho GANFORT® là 1 giọt vào mắt bệnh 1 lần/ngày, dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT® cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nếu quên 1 liều, nên tiếp tục điều trị với liều kế tiếp như đã định. Không được vượt quá liều dùng là một giọt vào mắt bệnh mỗi ngày. Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc dùng tại chỗ đường mắt, phải nhỏ các thuốc khác nhau cách nhau ít nhất 5 phút.	LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG Thuốc nhỏ mắt. GANFORT® được chỉ định dùng tại chỗ cho mắt. Cũng như với bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để giảm khả năng hấp thu toàn thân, khuyến cáo nên ấn vào túi lệ ở góc mắt trong (bít điểm lệ) trong ít nhất 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ vào mỗi mắt (Thực hành y khoa chuẩn). Liều khuyến cáo cho GANFORT® là 1 giọt vào mắt bệnh 1 lần/ngày, dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT® cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nếu quên 1 liều, nên tiếp tục điều trị với liều kế tiếp như đã định. Không được vượt quá liều dùng là một giọt vào mắt bệnh mỗi ngày. Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc dùng tại chỗ đường mắt, phải nhỏ các thuốc khác nhau cách nhau ít nhất 5 phút.
Sử dụng ở trẻ em Độ an toàn và hiệu quả của GANFORT® chưa được xác định ở bệnh nhi.	Sử dụng ở trẻ em Độ an toàn và hiệu quả của GANFORT® chưa được xác định ở bệnh nhi.
Sử dụng ở người cao tuổi Chưa quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân người lớn cao tuổi và các bệnh nhân người lớn khác.	Sử dụng ở người cao tuổi Chưa quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân người lớn cao tuổi và các bệnh nhân người lớn khác.
Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận Chưa có nghiên cứu về GANFORT® trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.	Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận Chưa có nghiên cứu về GANFORT® trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.
CHỐNG CHỈ ĐỊNH Chống chỉ định dùng GANFORT® ở những bệnh nhân có các tình trạng sau: - Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược. - Bệnh đường hô hấp tái hoạt bao gồm cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng.	CHỐNG CHỈ ĐỊNH Chống chỉ định dùng GANFORT® ở những bệnh nhân có các tình trạng sau: - Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của tá dược. - Bệnh đường hô hấp tái hoạt bao gồm cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng.

Nhịp tim chậm xoang, hội chứng nút xoang bệnh lý (sick sinus syndrome), bloc xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ II hoặc độ III không được kiểm soát bằng máy tạo nhịp tim, suy tim rõ, sốc do tim.	Nhịp tim chậm xoang, hội chứng nút xoang bệnh lý (sick sinus syndrome), bloc xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ II hoặc độ III không được kiểm soát bằng máy tạo nhịp tim, suy tim rõ, sốc do tim.
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT® ở bệnh nhân bị viêm nội nhãn hoạt động (ví dụ: viêm màng bồ đào) vì tình trạng viêm có thể trầm trọng hơn. Phù hoàng điểm, bao gồm phù hoàng điểm dạng nang đã được báo cáo trong khi điều trị bằng GANFORT®. Nên thận trọng khi dùng GANFORT® cho bệnh nhân không có thủy tinh thể, bệnh nhân có thủy tinh thể nhân tạo với bao sau thủy tinh thể bị rách, hoặc những bệnh nhân đã biết có yếu tố nguy cơ về phù hoàng điểm (ví dụ: phẫu thuật trong mắt, tắc nghẽn tĩnh mạch võng mạc, bệnh viêm mắt và bệnh võng mạc do thoái hóa đường). Đã quan sát thấy được sự tăng sắc tố ở mỏng mắt sau khi điều trị bằng GANFORT®. Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng tăng sắc tố màu nâu ở mỏng mắt, ở võng mạc, có thể là vĩnh viễn. Sự thay đổi sắc tố là do tăng hàm lượng melanin trong tế bào melanin, hơn là tăng số lượng tế bào melanin. Ánh hưởng lâu dài của sự tăng sắc tố ở mỏng mắt chưa được biết. Sự thay đổi màu của mỏng mắt được ghi nhận khi dùng bimatoprost tại mắt có thể không được chú ý trong vài tháng đầu tiên. Cả nốt mới (nevus) và các đốm sắc tố nâu (freckle) trong mỏng mắt dường như điều trị. GANFORT® đã được báo cáo gây ra các thay đổi đối với mô nhiễm sắc tố. Thay đổi về sắc tố đã được báo cáo thường gặp nhất là tăng sắc tố của da quanh mắt và sẫm màu lông mi. Nhiễm sắc tố quanh mắt đã được báo cáo là có hồi phục ở một số bệnh nhân. Có khả năng phát triển lông ở những vùng dùng dung dịch GANFORT® tiếp xúc lặp lại với bề mặt da. Vì vậy, điều quan trọng là nhỏ GANFORT® theo chỉ dẫn và tránh để thuốc chảy trên má hoặc những vùng da khác. Trong các nghiên cứu về dung dịch nhỏ mắt bimatoprost 0,03% ở bệnh nhân bị glaucoma hoặc tăng nhãn áp, đã chứng minh được rằng việc tiếp xúc với mắt thường xuyên với hơn 1 liều bimatoprost mỗi ngày có thể làm giảm tác dụng làm hạ áp suất nhãn. Nên theo dõi áp suất nhãn ở những bệnh nhân sử dụng dung dịch nhỏ	CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT® ở bệnh nhân bị viêm nội nhãn hoạt động (ví dụ: viêm màng bồ đào) vì tình trạng viêm có thể trầm trọng hơn. Phù hoàng điểm, bao gồm phù hoàng điểm dạng nang đã được báo cáo trong khi điều trị bằng GANFORT®. Nên thận trọng khi dùng GANFORT® cho bệnh nhân không có thủy tinh thể, bệnh nhân có thủy tinh thể nhân tạo với bao sau thủy tinh thể bị rách, hoặc những bệnh nhân đã biết có yếu tố nguy cơ về phù hoàng điểm (ví dụ: phẫu thuật trong mắt, tắc nghẽn tĩnh mạch võng mạc, bệnh viêm mắt và bệnh võng mạc do thoái hóa đường). Đã quan sát thấy được sự tăng sắc tố ở mỏng mắt sau khi điều trị bằng GANFORT®. Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng tăng sắc tố màu nâu ở mỏng mắt, có thể là vĩnh viễn. Sự thay đổi sắc tố là do tăng hàm lượng melanin trong tế bào melanin, hơn là tăng số lượng tế bào melanin. Ánh hưởng lâu dài của sự tăng sắc tố ở mỏng mắt chưa được biết. Sự thay đổi màu của mỏng mắt được ghi nhận khi dùng bimatoprost tại mắt có thể không được chú ý trong vài tháng đầu tiên. Cả nốt mới (nevus) và các đốm sắc tố nâu (freckle) trong mỏng mắt dường như điều trị. GANFORT® đã được báo cáo gây ra các thay đổi đối với mô nhiễm sắc tố. Thay đổi về sắc tố đã được báo cáo thường gặp nhất là tăng sắc tố của da quanh mắt và sẫm màu lông mi. Nhiễm sắc tố quanh mắt đã được báo cáo là có hồi phục ở một số bệnh nhân. Có khả năng phát triển lông ở những vùng dùng dung dịch GANFORT® tiếp xúc lặp lại với bề mặt da. Vì vậy, điều quan trọng là nhỏ GANFORT® theo chỉ dẫn và tránh để thuốc chảy trên má hoặc những vùng da khác. Trong các nghiên cứu về dung dịch nhỏ mắt bimatoprost 0,03% ở bệnh nhân bị glaucoma hoặc tăng nhãn áp, đã chứng minh được rằng việc tiếp xúc với mắt thường xuyên với hơn 1 liều bimatoprost mỗi ngày có thể làm giảm tác dụng làm hạ áp suất nhãn. Nên theo dõi áp suất nhãn ở những bệnh nhân sử dụng dung dịch nhỏ

dung dịch nhỏ mắt bimatoprost với các chất tương tự prostaglandin khác. GANFORT® chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân bị các tình trạng viêm nhãn cầu, glaucoma tân mạch, glaucoma do viêm, glaucoma góc đóng, glaucoma bẩm sinh sinh hoặc glaucoma góc hẹp. Cũng như với các thuốc dùng tại chỗ cho mắt, các hoạt chất bimatoprost và timolol trong GANFORT™ có thể được hấp thu toàn thân. Chưa quan sát thấy sự tăng hấp thu toàn thân của các hoạt chất riêng rẽ. Do thành phần beta-adrenergic là timolol, các phản ứng phụ điển hình của thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic toàn thân có thể xảy ra, bao gồm các phản ứng sau: Phản vệ: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng thì có thể có phản ứng nhiều hơn với việc dùng lặp lại các chất gây dị ứng trên. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng phản vệ. Rối loạn tim: Mặc dù hiếm gặp, nhưng các tác dụng trên tim mạch đã được báo cáo, bao gồm cả tử vong do suy tim. Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT® ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch (ví dụ: bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, bloc tim độ 1 và suy tim) và hạ huyết áp. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch cần được theo dõi về các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này. Rối loạn hô hấp: Mặc dù hiếm, các phản ứng hô hấp đã được báo cáo, kể cả tử vong, do co thắt phế quản. GANFORT® nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính mức độ nhẹ và trung bình. Bệnh đái tháo đường: Cần thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta-adrenergic cho bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định) vì thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính. Cường tuyến giáp: Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu của cường	mắt bimatoprost với các chất tương tự prostaglandin khác. GANFORT® chưa được nghiên cứu trên các bệnh nhân bị các tình trạng viêm nhãn cầu, glaucoma tân mạch, glaucoma do viêm, glaucoma góc đóng, glaucoma bẩm sinh hoặc glaucoma góc hẹp. Cũng như với các thuốc dùng tại chỗ cho mắt, các hoạt chất bimatoprost và timolol trong GANFORT™ có thể được hấp thu toàn thân. Chưa quan sát thấy sự tăng hấp thu toàn thân của các hoạt chất riêng rẽ. Do thành phần beta-adrenergic là timolol, các phản ứng phụ điển hình của thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic toàn thân có thể xảy ra, bao gồm các phản ứng sau: Phản vệ: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng thì có thể có phản ứng nhiều hơn với việc dùng lặp lại các chất gây dị ứng trên. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều epinephrin thông thường được sử dụng để điều trị phản ứng phản vệ. Rối loạn tim: Mặc dù hiếm gặp, nhưng các tác dụng trên tim mạch đã được báo cáo, bao gồm cả tử vong do suy tim. Cần thận trọng khi sử dụng GANFORT® ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch (ví dụ: bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, bloc tim độ 1 và suy tim) và hạ huyết áp. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch cần được theo dõi về các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này. Rối loạn hô hấp: Mặc dù hiếm, các phản ứng hô hấp đã được báo cáo, kể cả tử vong, do co thắt phế quản. GANFORT® nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính mức độ nhẹ và trung bình. Bệnh đái tháo đường: Cần thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta-adrenergic cho bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định) vì thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính. Cường tuyến giáp: Thuốc chẹn beta-adrenergic có thể che lấp các dấu hiệu của cường
--	---

cường tuyến giáp. Bệnh giác mạc: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh giác mạc. Bong màng mạch: Bong màng mạch sau thủ thuật lọc đã được báo cáo với việc sử dụng trị liệu ức chế thủy dịch (ví dụ timolol). Các thuốc chẹn beta khác: Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân do khả năng có tác dụng cộng hưởng trên sự phong bế beta toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của những bệnh nhân này. Không khuyến cáo việc sử dụng 2 thuốc chẹn beta-adrenergic dùng tại chỗ. Gây mê phẫu thuật: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và tăng nguy cơ hạ huyết áp khi sử dụng kết hợp với thuốc gây mê. Bác sĩ gây mê phải được thông báo nếu bệnh nhân đang sử dụng GANFORT®. Chức năng gan và thận: GANFORT® chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này. Rối loạn mạch: Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud).	uyến giáp. Bệnh giác mạc: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh giác mạc. Bong màng mạch: Bong màng mạch sau thủ thuật lọc đã được báo cáo với việc sử dụng trị liệu ức chế thủy dịch (ví dụ timolol). Các thuốc chẹn beta khác: Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân do khả năng có tác dụng cộng hưởng trên sự phong bế beta toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của những bệnh nhân này. Không khuyến cáo việc sử dụng 2 thuốc chẹn beta-adrenergic dùng tại chỗ. Gây mê phẫu thuật: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và tăng nguy cơ hạ huyết áp khi sử dụng kết hợp với thuốc gây mê. Bác sĩ gây mê phải được thông báo nếu bệnh nhân đang sử dụng GANFORT®. Chức năng gan và thận: GANFORT® chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này. Rối loạn mạch: Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud).
Sử dụng kính sát trùng Những bệnh nhân đang mang kính sát trùng mềm (ưa nước) cần được hướng dẫn để tháo kính sát trùng ra trước khi sử dụng dung dịch GANFORT® và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ GANFORT® mới có thể mang lại kính sát trùng mềm. Cảnh báo và thận trọng chung Cần hướng dẫn cho bệnh nhân tránh để đầu của lọ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các cấu trúc xung quanh mắt để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt. Chất benzalkonium chlorid trong GANFORT® (đa liều) có thể được hấp thụ và gây gây đối mắt kính sát trùng mềm. Benzalkonium chlorid trong GANFORT® đã được xác định là an toàn cho mắt bằng 2 nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng GANFORT® và giả được có chứa 0,005% benzalkonium chlorid. Các nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng phụ ở kết mạc hoặc giác mạc bằng cách kiểm tra mắt và mô	Sử dụng kính sát trùng Những bệnh nhân đang mang kính sát trùng mềm (ưa nước) cần được hướng dẫn để tháo kính sát trùng ra trước khi sử dụng dung dịch GANFORT® và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ GANFORT® mới có thể mang lại kính sát trùng mềm. Cảnh báo và thận trọng chung Cần hướng dẫn cho bệnh nhân tránh để đầu của lọ thuốc tiếp xúc với mắt hoặc các cấu trúc xung quanh mắt để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt. Chất benzalkonium chlorid trong GANFORT® (đa liều) có thể được hấp thụ và gây đối mắt kính sát trùng mềm. Benzalkonium chlorid trong GANFORT® đã được xác định là an toàn cho mắt bằng 2 nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng GANFORT® và giả được có chứa 0,005% benzalkonium chlorid. Các nghiên cứu này đã cho thấy không có tác dụng phụ ở kết mạc hoặc giác mạc bằng cách kiểm tra mắt và mô bệnh học vĩ thể.

bệnh học vì thế. <u>Sử dụng cho trẻ em</u> An toàn và hiệu quả của GANFORT® chưa được chứng minh trên bệnh nhân nhi. <u>Sử dụng trong lao-keo</u> Khác biệt biệt tổng thể về hình an toàn và hiệu quả đã được quan sát giữa các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân người lớn khác PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ <u>Phụ nữ có thai</u> Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc dùng GANFORT® cho phụ nữ có thai. GANFORT® chỉ được dùng trong thai kỳ nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể có đối với thai nhi. <u>Cho con bú</u> Timolol đã được phát hiện trong sữa mẹ sau khi dùng thuốc đường uống và nhỏ mắt. Các nghiên cứu trên chuột công cho thấy bimatoprost được bài tiết vào sữa của chuột cho con bú. Không nên dùng GANFORT® cho phụ nữ đang cho con bú. TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC GANFORT® không ảnh hưởng đáng kể trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Cũng như bất kỳ thuốc điều trị mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ mắt, bệnh nhân nên chờ cho đến khi nhìn rõ trở lại trước khi lái xe hay sử dụng máy móc. TƯƠNG TÁC THUỐC Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với GANFORT®. <i>Thuốc chẹn beta-adrenergic:</i> Cần theo dõi những bệnh nhân đang dùng một thuốc chẹn beta-adrenergic đường toàn thân (ví dụ: đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch) và GANFORT® do khả năng có tác dụng cộng gộp chẹn beta đối với cả huyết áp toàn thân và áp suất nội nhãn. <i>Thuốc chống tăng huyết áp/glycosid tim:</i> Có khả năng xảy ra các tác dụng cộng thêm dẫn đến hạ huyết áp, và/hoặc nhịp tim chậm rõ rệt khi dùng dung dịch nhỏ mắt chứa timolol đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dùng đường uống.	<u>Sử dụng cho trẻ em</u> An toàn và hiệu quả của GANFORT® chưa được chứng minh trên bệnh nhân nhi. <u>Sử dụng ở người cao tuổi</u> Chưa quan sát thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn và hiệu quả giữa các bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân người lớn khác PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ <u>Phụ nữ có thai</u> Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc dùng GANFORT® cho phụ nữ có thai. GANFORT® chỉ được dùng trong thai kỳ nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể có đối với thai nhi. <u>Cho con bú</u> Timolol đã được phát hiện trong sữa mẹ sau khi dùng thuốc đường uống và nhỏ mắt. Các nghiên cứu trên chuột công cho thấy bimatoprost được bài tiết vào sữa của chuột cho con bú. Không nên dùng GANFORT® cho phụ nữ đang cho con bú. TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC GANFORT® không ảnh hưởng đáng kể trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Cũng như bất kỳ thuốc điều trị mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ mắt, bệnh nhân nên chờ cho đến khi nhìn rõ trở lại trước khi lái xe hay sử dụng máy móc. TƯƠNG TÁC THUỐC Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với GANFORT®. <i>Thuốc chẹn beta-adrenergic:</i> Cần theo dõi những bệnh nhân đang dùng một thuốc chẹn beta-adrenergic đường toàn thân (ví dụ: đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch) và GANFORT® do khả năng có tác dụng cộng gộp chẹn beta đối với cả huyết áp toàn thân và áp suất nội nhãn. <i>Thuốc chống tăng huyết áp/glycosid tim:</i> Có khả năng xảy ra các tác dụng cộng thêm dẫn đến hạ huyết áp, và/hoặc nhịp tim chậm rõ rệt khi dùng dung dịch nhỏ mắt chứa timolol đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dùng đường uống, thuốc
---	--

guanethidin, thuốc chống loạn nhịp, các thuốc có tác dụng giống phó giao cảm digitalis glycosid và các thuốc chống tăng huyết áp khác.	chống loạn nhịp, các thuốc có tác dụng giống phó giao cảm digitalis glycosid và các thuốc chống tăng huyết áp khác.																												
<i>Thuốc giãn động tử:</i> Mặc dù timolol có ít hoặc không có tác dụng trên kích thích của động tử, thỉnh thoảng có báo cáo về giãn động tử khi timolol được dùng với thuốc giãn động tử như adrenalin.	<i>Thuốc giãn động tử:</i> Mặc dù timolol có ít hoặc không có tác dụng trên kích thích của động tử, thỉnh thoảng có báo cáo về giãn động tử khi timolol được dùng với thuốc giãn động tử như adrenalin.																												
<i>Thuốc ức chế CYP2D6:</i> Đã có báo cáo về tác dụng chặn beta toàn thân mạnh thêm (ví dụ: giảm nhịp tim, trầm cảm) trong khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP2D6 [ví dụ: quinidin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)] và timolol.	<i>Thuốc ức chế CYP2D6:</i> Đã có báo cáo về tác dụng chặn beta toàn thân mạnh thêm (ví dụ: giảm nhịp tim, trầm cảm) trong khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP2D6 [ví dụ: quinidin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)] và timolol.																												
PHẢN ỨNG PHỤ Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng – Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T với GANFORT® (đa liều) Trong các nghiên cứu lâm sàng theo chốt 192024-018T và 192024-021T với GANFORT®, hầu hết các phản ứng phụ đều thoáng qua và không ở mức độ cần phải ngừng điều trị. Các phản ứng phụ đã được mã hóa, sử dụng từ điển COSTART có sẵn vào thời điểm nghiên cứu. Bảng 1 trình bày dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu theo chốt và phản ánh các phản ứng phụ ở nhóm điều trị GANFORT® như đã được báo cáo. Sự sắp xếp các phản ứng phụ dựa trên phân loại hệ cơ quan theo MedDRA (SOC) theo thứ tự đã được thống nhất quốc tế.	TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC Kinh nghiệm từ các nghiên cứu lâm sàng – Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T với GANFORT® (đa liều) Trong các nghiên cứu lâm sàng theo chốt 192024-018T và 192024-021T với GANFORT®, hầu hết các phản ứng phụ đều thoáng qua và không ở mức độ cần phải ngừng điều trị. Các phản ứng phụ đã được mã hóa, sử dụng từ điển COSTART có sẵn vào thời điểm nghiên cứu. Bảng 1 trình bày dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu theo chốt và phản ánh các phản ứng phụ ở nhóm điều trị GANFORT® như đã được báo cáo. Sự sắp xếp các phản ứng phụ dựa trên phân loại hệ cơ quan theo MedDRA (SOC) theo thứ tự đã được thống nhất quốc tế.																												
Bảng 1: Tóm tắt các phản ứng phụ trong nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở ≥ 1% bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng GANFORT® (Dữ liệu gộp 12 tháng)	Bảng 2: Tóm tắt các phản ứng phụ trong nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở ≥ 1% bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng GANFORT® (Dữ liệu gộp 12 tháng)																												
<table> <tr> <th>Nhóm hệ cơ quan</th><th>GANFORT® N = 533</th></tr> <tr> <td>Thuật ngữ ưu tiên</td><td></td></tr> <tr> <td>Rối loạn mắt</td><td></td></tr> <tr> <td>Sung huyết kết mạc</td><td>146 (27,4%)</td></tr> <tr> <td>Cảm giác nóng rát trong mắt</td><td>45 (8,4%)</td></tr> <tr> <td>Tăng trưởng lông mi</td><td>39 (7,3%)</td></tr> <tr> <td>Ngứa mắt</td><td>35 (6,6%)</td></tr> </table>	Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® N = 533	Thuật ngữ ưu tiên		Rối loạn mắt		Sung huyết kết mạc	146 (27,4%)	Cảm giác nóng rát trong mắt	45 (8,4%)	Tăng trưởng lông mi	39 (7,3%)	Ngứa mắt	35 (6,6%)	<table> <tr> <th>Nhóm hệ cơ quan</th><th>GANFORT® N = 533</th></tr> <tr> <td>Thuật ngữ ưu tiên</td><td></td></tr> <tr> <td>Rối loạn mắt</td><td></td></tr> <tr> <td>Sung huyết kết mạc</td><td>146 (27,4%)</td></tr> <tr> <td>Cảm giác nóng rát trong mắt</td><td>45 (8,4%)</td></tr> <tr> <td>Tăng trưởng lông mi</td><td>39 (7,3%)</td></tr> <tr> <td>Ngứa mắt</td><td>35 (6,6%)</td></tr> </table>	Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® N = 533	Thuật ngữ ưu tiên		Rối loạn mắt		Sung huyết kết mạc	146 (27,4%)	Cảm giác nóng rát trong mắt	45 (8,4%)	Tăng trưởng lông mi	39 (7,3%)	Ngứa mắt	35 (6,6%)
Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® N = 533																												
Thuật ngữ ưu tiên																													
Rối loạn mắt																													
Sung huyết kết mạc	146 (27,4%)																												
Cảm giác nóng rát trong mắt	45 (8,4%)																												
Tăng trưởng lông mi	39 (7,3%)																												
Ngứa mắt	35 (6,6%)																												
Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® N = 533																												
Thuật ngữ ưu tiên																													
Rối loạn mắt																													
Sung huyết kết mạc	146 (27,4%)																												
Cảm giác nóng rát trong mắt	45 (8,4%)																												
Tăng trưởng lông mi	39 (7,3%)																												
Ngứa mắt	35 (6,6%)																												

Viêm giác mạc chấm nông	35 (6,6%)	Viêm giác mạc chấm nông	35 (6,6%)
Khô mắt	25 (4,7%)	Khô mắt	25 (4,7%)
Cảm giác dị vật	21 (3,9%)	Cảm giác dị vật	21 (3,9%)
Nhiễm sắc tố mí mắt	17 (3,2%)	Nhiễm sắc tố mí mắt	17 (3,2%)
Sợ ánh sáng	17 (3,2%)	Sợ ánh sáng	17 (3,2%)
Cảm giác châm chích ở mắt	16 (3,0%)	Cảm giác châm chích ở mắt	16 (3,0%)
Thị lực xấu đi	16 (3,0%)	Thị lực xấu đi	16 (3,0%)
Ban đỏ mí mắt	14 (2,6%)	Ban đỏ mí mắt	14 (2,6%)
Đau mắt	14 (2,6%)	Đau mắt	14 (2,6%)
Ản mờ giác mạc	13 (2,4%)	Ản mờ giác mạc	13 (2,4%)
Rối loạn thị giác	12 (2,3%)	Rối loạn thị giác	12 (2,3%)
Viêm bờ mí	9 (1,7%)	Viêm bờ mí	9 (1,7%)
Tiết dịch mắt	7 (1,3%)	Tiết dịch mắt	7 (1,3%)
Phù mí mắt	7 (1,3%)	Phù mí mắt	7 (1,3%)
Kích ứng mắt	7 (1,3%)	Kích ứng mắt	7 (1,3%)
Chảy nước mắt tràn trụa	6 (1,1%)	Chảy nước mắt tràn trụa	6 (1,1%)
Ngứa mí mắt	6 (1,1%)	Ngứa mí mắt	6 (1,1%)
Rối loạn da và mô dưới da		Rối loạn da và mô dưới da	
Rậm lông	6 (1,1%)	Rậm lông	6 (1,1%)
Rối loạn hệ thần kinh		Rối loạn hệ thần kinh	
Nhức đầu	15 (2,8%)	Nhức đầu	15 (2,8%)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Viêm mũi	6 (1,1%)	Viêm mũi	6 (1,1%)

Bảng 2 trình bày các phản ứng phụ với tỷ lệ < 1% trong dữ liệu gộp 12 tháng từ các nghiên cứu cứu then chốt 192024-018T và 192024-021T.

Bảng 2: Tóm tắt các phản ứng phụ trong Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở < 1% bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng GANFORT® (đa liều) (Dữ liệu gộp 12 tháng)	
Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® (Đa liều)
Thuật ngữ ưu tiên	N = 533
<i>Rối loạn mắt</i>	
Phù kết mạc	4 (0,8%)
Đau mí mắt	4 (0,8%)
Viêm màng mắt	4 (0,8%)
Lông quặm	4 (0,8%)
Môi mắt	2 (0,4%)

Kính nghiêm hầu mắt – GANFORT® (Đa-liều)

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng liệu mắt GANFORT® (đa-liều) trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo từ nguyên từ một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất.

Rối loạn mắt: phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chứng lõm mắt), tăng sắc tố màng mắt, sưng mắt, nhìn mờ.

Rối loạn da và mô dưới da: tăng sắc tố da (quanh mắt), rụng tóc.

Rối loạn tim mạch: nhịp tim chậm.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: mệt mỏi, rối loạn hệ thống miễn dịch, phản ứng quá mẫn bao gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm da dị ứng, phù mạch, dị ứng mắt.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, rối loạn vị giác.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, ác mộng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: hen suyễn, khó thở.

Các phản ứng phụ bổ sung

Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORT®.

Bimatoprost 0,03% đa liều (dùng nhỏ mắt)

Bảng 2: Tóm tắt các phản ứng phụ trong Nghiên cứu 192024-018T và 192024-021T ở < 1% bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng GANFORT® (đa liều) (Dữ liệu gộp 12 tháng)	
Nhóm hệ cơ quan	GANFORT® (Đa liều)
Thuật ngữ ưu tiên	N = 533
<i>Rối loạn mắt</i>	
Phù kết mạc	4 (0,8%)
Đau mí mắt	4 (0,8%)
Viêm màng mắt	4 (0,8%)
Lông quặm	4 (0,8%)
Môi mắt	2 (0,4%)

Kính nghiêm hầu mắt

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng hầu mắt GANFORT® trong thực hành lâm sàng. Vì những phản ứng này được báo cáo từ nguyên từ một nhóm dân số có quy mô không được biết nên không thể ước tính về tần suất.

Rối loạn mắt: phù hoàng điểm dạng nang, làm sâu thêm rãnh mí mắt (chứng lõm mắt), tăng sắc tố màng mắt, sưng mắt, nhìn mờ, khó chịu ở mắt.

Rối loạn da và mô dưới da: tăng sắc tố da (quanh mắt), rụng tóc, đổi màu da (quanh mắt).

Rối loạn tim mạch: nhịp tim chậm.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc: mệt mỏi, rối loạn hệ thống miễn dịch, phản ứng quá mẫn bao gồm các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm da dị ứng, phù mạch, dị ứng mắt.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, rối loạn vị giác.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, ác mộng.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: hen suyễn, khó thở.

Rối loạn mạch: Tăng huyết áp

Các phản ứng phụ bổ sung

Các phản ứng phụ bổ sung được liệt kê dưới đây đã được báo cáo với các hoạt chất bimatoprost và timolol và có khả năng xảy ra với GANFORT®.

Bimatoprost 0,03% đa liều (dùng nhỏ mắt)

Rối loạn mắt: mồi mắt, sạm màu lông mi, viêm móng mắt. Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn. Rối loạn mạch: Tăng huyết áp. Timolol (dùng nhỏ mắt) Rối loạn mắt: Giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, giả pemphigus, sa mi mắt, thay đổi khúc xạ, các dấu hiệu và triệu chứng kích ứng mắt bao gồm viêm kết mạc và viêm giác mạc. Rối loạn tim: Loạn nhịp, bloc nhĩ thất, ngừng tim, suy tim, đau ngực, suy tim sung huyết, phù, bloc tim, đánh trống ngực, phù phổi, cơn đau thắt ngực xấu đi. Rối loạn tai và mê đạo: Û tai. Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, khó tiêu, buồn nôn, nôn. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược. Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, lupus ban đỏ do hệ thống. Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường - xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau cơ. Rối loạn hệ thần kinh: Thiếu máu não cục bộ, tai biến mạch máu não, tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng, dị cảm, ngứa. Rối loạn tâm thần: Thay đổi hành vi và các rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, ảo giác, bồn chồn, mất trí nhớ, buồn ngủ. Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Giảm dự năng, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tình dục. Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh cơ thắt phế quản từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), ho, sung huyết mũi, suy hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên. Rối loạn da và mô dưới da: Đợt cấp tính của bệnh vẩy nến, phát ban dạng vảy nến, phát ban da. Rối loạn mạch (một phần do tim mạch): Khập khiễng cách hồi, tay và chân lạnh, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ Chưa có thông tin về quá liều GANFORT® ở người. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ; cần duy trì đường thở thông thoáng.	Rối loạn mắt: mồi mắt, sạm màu lông mi, viêm móng mắt. Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn. Rối loạn mạch: Tăng huyết áp. Timolol (dùng nhỏ mắt) Rối loạn mắt: Giảm nhạy cảm giác mạc, song thị, giả pemphigus, sa mi mắt, thay đổi khúc xạ, các dấu hiệu và triệu chứng kích ứng mắt bao gồm viêm kết mạc và viêm giác mạc. Rối loạn tim: Loạn nhịp, bloc nhĩ thất, ngừng tim, suy tim, đau ngực, suy tim sung huyết, phù, bloc tim, đánh trống ngực, phù phổi, cơn đau thắt ngực xấu đi. Rối loạn tai và mê đạo: Û tai. Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, khô miệng, khó tiêu, buồn nôn, nôn. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: Suy nhược. Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm cả phản vệ, lupus ban đỏ do hệ thống. Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường - xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau cơ. Rối loạn hệ thần kinh: Thiếu máu não cục bộ, tai biến mạch máu não, tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng, dị cảm, ngứa. Rối loạn tâm thần: Thay đổi hành vi và các rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, trầm cảm, mất định hướng, ảo giác, bồn chồn, mất trí nhớ, buồn ngủ. Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Giảm dự năng, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tình dục. Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Co thắt phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh cơ thắt phế quản từ trước (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), ho, sung huyết mũi, suy hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên. Rối loạn da và mô dưới da: Đợt cấp tính của bệnh vẩy nến, phát ban dạng vảy nến, phát ban da. Rối loạn mạch (một phần do tim mạch): Khập khiễng cách hồi, tay và chân lạnh, hạ huyết áp, hiện tượng Raynaud. QUÁ LIỀU Chưa có thông tin về quá liều GANFORT® ở người. Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ; cần duy trì đường thở thông thoáng.
--	---

Nếu vô ý uống nhầm GANFORT[®], thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần cho chuột cống và chuột nhắt dùng đường uống, liều biotinatoprost lên đến 100 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ độc tính nào. Liều này cao hơn gấp 36 lần so với liều klinic có uống một chai 7,5 mL dung dịch nhỏ nhất 0,03% biotinatoprost với trẻ nhỏ nặng 10kg.

mất 0,03% binatoprost với trẻ nào nặng 10kg.

**ĐƯỢC LỰA LẤM SANG
CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm được trị liệu

THUỘC NHÃI BƠM CỦA TIMOLOL – tác nhân chẹn beta dùng trong nhãn khoa.

Mã ATC: S01ED 51

Cơ chế vận dụng

Cơ chế tác dụng của GANFOJET[®] gồm 2 hoạt chất: bimatoprost và timolol maleat. Hai thành phần này làm hạ áp suất nội nhãn (IOP) qua cơ chế tác dụng bổ sung và tác dụng phối hợp, dẫn đến làm hạ thêm áp suất nội nhãn so với khi dùng từng thành phần riêng rẽ. GANFOJET[®] có thời gian tác dụng nhanh.

GANFOK¹ có khối phát tác ứng nam. Binatoprost là một prostamide tổng hợp, có liên quan với prostaglandin E₂ (PGE₂) về mặt cấu trúc phân tử và tác động thông qua thụ thể prostamide đã được xác định. Binatoprost làm hạ áp suất nội nhãn ở người bằng cách làm tăng tính thấm thủy dịch qua màng lưới (cùng mạc và nhàn ở người) bằng cách làm tăng qua các kênh Schlemm).

màng bộ đảo-củng mạc (thông qua các kemu Schlemm). Timolol là một thuốc chẹn thụ thể beta, và beta₂ adrenergic (không chọn lọc), không có tác động kích thích thần kinh-giao cảm nội tại đáng kể hay tác dụng trực tiếp làm giảm hoạt động cơ tim; cũng như không có tác dụng vô căn tại chỗ (tác động ổn định màng). Timolol làm hạ áp suất nội nhãn bằng cách giảm sự hình thành thủy dịch.

Tác dụng làm sáng

Tác dụng lâm sàng
Bimatoprost làm hạ áp suất nội nhãn với tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 12 giờ; Emlolol có tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 1-2 giờ. Cả

Nếu vô ý uống nhầm GANFORT[®], thông tin sau đây có thể hữu ích: trong các nghiên cứu 2 tuần cho chuột cống và chuột nhắt dùng đường uống, liều bimatoprost lên đến 100 mg/kg/ngày không gây ra bất kỳ độc tính nào. Liều này cao hơn gấp 36 lần so với liều khi tính cho uống một chai 7,5 mL dung dịch nhỏ mắt 0,03% bimatoprost với tư cách nặng 10kg.

Đã có báo cáo về ý dùng quai liều dùng dịch nhó mắt timolol đến đến các tác dụng toàn thân tương tự như đã gặp với thuốc chẹn beta-adrenergic toàn thân như chẹn mặt, nhức đầu, hơi thở ngắn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và ngừng tim. Một nghiên cứu về thẩm-tách máu in vitro, sử dụng ^{14}C timolol cộng thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được tách để dạng khi không dễ dàng được thẩm tách.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được trị liệu

Thuốc nhỏ hơn của Timolol – tác nhân beta dùng trong nhãn khoa

Mā ATC: S01ED 51

Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng
GANFORT® gồm 2 hoạt chất: bimatoprost và timolol maleat. Hai thành phần này làm hạ áp suất nội nhãn (IOP) qua cơ chế tác dụng: bổ sung và tác dụng phối hợp, dẫn đến làm hạ thêm áp suất nội nhãn so với khi dùng từng thành phần riêng rẽ.
GANFORT® có khởi phát tác dụng nhanh.

Bimatoprost là một chất làm hạ nhãn áp mạnh. Đó là một prostamide tổng hợp, có liên quan với prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) về mặt cấu trúc phân tử và tác động thông qua thụ thể prostamide đã được xác định. Bimatoprost làm hạ áp suất nội nhãn ở người bằng cách làm tăng thoát thủy dịch qua màng lưới ở cùng mạc và màng bồ đào-cùng mạc (thông qua các kênh Schlemm).

điều-cung-mặc (thông-qua-các-kem-Schneum).
Timolo) là một thuốc chẹn thể beta₁ và beta₂ adrenergic (không chọn lọc), không có tác động kích thích thần kinh giao cảm nội tại đáng kể hay tác dụng trực tiếp làm giảm hoạt động co tim, cũng như không có tác dụng vô cảm tại chỗ (tác động ổn định huyết áp). Tuy nhiên, thuốc có tác dụng giảm sức cản ngoại biên bằng cách giảm sự hình thành thụ dịch.

Tác dụng lâm sàng

Tác dụng làm sáng
Bimatoprost làm hạ áp suất nội nhãn với tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 12 giờ; timolol có tác dụng hạ nhãn áp đạt đỉnh vào khoảng 1-2 giờ. Cả bimatoprost và

Bimatoprost là dạng lưu thông chủ yếu trong máu một khi nó vào được tuần hoàn toàn thân sau khi dùng đường mắt. Sau đó bimatoprost trải qua sự oxy hóa, N-khử ethyl và glucuronide hóa để tạo thành nhiều chất chuyển hóa khác nhau. Bimatoprost được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết của thận, đến 67% liều dùng đường kính mạch cho những người tình nguyện khỏe mạnh được bài tiết qua nước tiểu, 25% liều dùng được bài tiết qua phân. Thời gian bán thải được xác định sau khi dùng đường kính mạch là khoảng 45 phút, độ thanh thải trong máu toàn phần là 1,5 lít/giờ/kg. <u>Đặc điểm ở bệnh nhân cao tuổi:</u> Sau khi dùng liều 2 lần/ngày, trị số trung bình của diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC₀₋₂₄) của bimatoprost 0,0634 ng•giờ/mL ở người cao tuổi (những người 65 tuổi hoặc lớn hơn) cao hơn đáng kể so với 0,0218 ng•giờ/mL ở người lớn trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên, dấu hiệu này không xác đáng về lâm sàng vì nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân đối với cả người cao tuổi và người trẻ tuổi duy trì ở mức rất thấp sau khi dùng đường mắt. Không có sự tích lũy bimatoprost trong máu theo thời gian và biểu đồ về an toàn giống nhau giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi. <u>Timolol</u> Sau khi nhỏ mắt dung dịch 0,5% cho người đã phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ đó đỉnh của timolol là 898 ng/mL ở thủy dịch 1 giờ sau khi dùng. Một phần của liều này hiện nay được hấp thu toàn thân, từ đó thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan. Thời gian bán hủy của timolol ở huyết tương khoảng 4-6 giờ. Timolol được chuyển hóa một phần ở gan rồi được bài tiết cùng chất chuyển hóa của nó qua thận. Timolol không gắn mạnh vào huyết tương. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG <u>Độc tính ở mắt</u> Các nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng liều lặp lại của dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% cho thấy dữ liệu an toàn ở mắt tương tự như của bimatoprost (dùng đơn độc) hoặc timolol (dùng đơn độc). <i>GANFORTTM (dữ liệu):</i> Không quan sát thấy các tác dụng phụ đáng kể về độc tính tại mắt hoặc toàn thân ở thỏ khi cho dùng bimatoprost 0,03% bằng cách nhỏ mắt tại chỗ cũng như được	Bimatoprost là dạng lưu thông chủ yếu trong máu một khi nó vào được tuần hoàn toàn thân sau khi dùng đường mắt. Sau đó bimatoprost trải qua sự oxy hóa, N-khử ethyl và glucuronide hóa để tạo thành nhiều chất chuyển hóa khác nhau. Bimatoprost được thải trừ chủ yếu qua sự bài tiết của thận, đến 67% liều dùng đường kính mạch cho những người tình nguyện khỏe mạnh được bài tiết qua nước tiểu, 25% liều dùng được bài tiết qua phân. Thời gian bán thải được xác định sau khi dùng đường kính mạch là khoảng 45 phút, độ thanh thải trong máu toàn phần là 1,5 lít/giờ/kg. <u>Đặc điểm ở bệnh nhân cao tuổi:</u> Sau khi dùng liều 2 lần/ngày, trị số trung bình của diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC₀₋₂₄) của bimatoprost 0,0634 ng•giờ/mL ở người cao tuổi (những người 65 tuổi hoặc lớn hơn) cao hơn đáng kể so với 0,0218 ng•giờ/mL ở người lớn trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên, dấu hiệu này không xác đáng về lâm sàng vì nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân đối với cả người cao tuổi và người trẻ tuổi duy trì ở mức rất thấp sau khi dùng đường mắt. Không có sự tích lũy bimatoprost trong máu theo thời gian và biểu đồ về an toàn giống nhau giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi. <u>Timolol</u> Sau khi nhỏ mắt dung dịch 0,5% cho người đã phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ đỉnh của timolol là 898 ng/mL ở thủy dịch 1 giờ sau khi dùng. Một phần của liều này được hấp thu toàn thân, từ đó thuốc được chuyển hóa mạnh ở gan. Thời gian bán hủy của timolol ở huyết tương khoảng 4-6 giờ. Timolol được chuyển hóa một phần ở gan rồi được bài tiết cùng chất chuyển hóa của nó qua thận. Timolol không gắn mạnh vào huyết tương. CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG <u>Độc tính ở mắt</u> Các nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính ở mắt khi dùng liều lặp lại của dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% cho thấy dữ liệu an toàn ở mắt tương tự như của bimatoprost (dùng đơn độc) hoặc timolol (dùng đơn độc). <i>GANFORTTM (dữ liệu):</i> Không quan sát thấy các tác dụng phụ đáng kể về độc tính tại mắt hoặc toàn thân ở thỏ khi cho dùng bimatoprost 0,03% bằng cách nhỏ mắt tại chỗ cũng như được bổ trợ
--	---

bimatoprost và timolol làm hạ áp suất nội nhãn đáng kể sau liều dùng đầu tiên. Tác dụng làm hạ áp suất nội nhãn của GANFORT[®] không kém tác dụng đạt được do điều trị bổ trợ bằng bimatoprost (1 lần/ngày) và timolol (2 lần/ngày). Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT[®] cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Sử dụng ở trẻ em
Hiệu quả và độ an toàn của GANFORT[®] trên đối tượng trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc GANFORT[®]
Nồng độ bimatoprost và timolol trong huyết tương đã được xác định trong một nghiên cứu chéo so sánh đơn trị liệu với điều trị GANFORT[®] cho những người khỏe mạnh. Sự hấp thu toàn thân của từng thuốc rất ít và không bị ảnh hưởng do sự phối hợp trong một công thức duy nhất. Trong 2 nghiên cứu kéo dài 12 tháng đánh giá sự hấp thu toàn thân, không quan sát thấy sự tích lũy thuốc ở từng thành phần riêng rẽ.

Bimatoprost
Bimatoprost thẩm thấu tốt vào giác mạc và cũng mạc người ở phòng thí nghiệm. Sau khi nhỏ mắt, nồng độ tồn lưu toàn thân của bimatoprost rất thấp, không tích lũy theo thời gian. Sau khi nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày vào cả hai mắt trong 2 tuần, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 phút sau khi nhỏ mắt và giảm xuống dưới mức giới hạn có thể phát hiện (0,025 ng/mL) trong vòng 1,5 giờ sau khi nhỏ mắt. Các trị số trung bình của nồng độ cao nhất (C_{max}) và diện tích dưới đường nồng độ (AUC_{0-24}) tương tự nhau giữa ngày thứ 7 và ngày thứ 14 ở mức xấp xỉ 0,08 ng/mL và 0,09 ng·giờ/mL một cách tương ứng. Điều đó cho thấy là nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được ngay trong tuần đầu tiên sử dụng thuốc. Bimatoprost được phân bố vừa phải vào các mô trong cơ thể, thể tích phân bố toàn thân ở người ở trạng thái ổn định là 0,67 lít/kg. Trong máu người, bimatoprost chủ yếu ở trong huyết tương. Bimatoprost gắn kết với protein huyết tương khoảng 88%.

timolol làm hạ áp suất nội nhãn đáng kể sau liều dùng đầu tiên. Tác dụng làm hạ áp suất nội nhãn của GANFORT[®] không kém tác dụng đạt được do điều trị bổ trợ bằng bimatoprost (1 lần/ngày) và timolol (2 lần/ngày). Một số dữ liệu y văn hiện có về GANFORT[®] cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể có hiệu quả hơn trong việc làm hạ áp suất nội nhãn so với dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, nên xem xét khả năng tuân thủ việc dùng thuốc khi cần nhắc dùng vào buổi sáng hoặc buổi tối.

Sử dụng ở trẻ em
Hiệu quả và độ an toàn của GANFORT[®] trên đối tượng trẻ em từ 0-18 tuổi chưa được thiết lập.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thuốc GANFORT[®]
Nồng độ bimatoprost và timolol trong huyết tương đã được xác định trong một nghiên cứu chéo so sánh đơn trị liệu với điều trị GANFORT[®] cho những người khỏe mạnh. Sự hấp thu toàn thân của từng thuốc rất ít và không bị ảnh hưởng do sự phối hợp trong một công thức duy nhất. Trong 2 nghiên cứu kéo dài 12 tháng đánh giá sự hấp thu toàn thân, không quan sát thấy sự tích lũy thuốc ở từng thành phần riêng rẽ.

Bimatoprost
Bimatoprost thẩm thấu tốt vào giác mạc và cũng mạc người ở phòng thí nghiệm. Sau khi nhỏ mắt, nồng độ tồn lưu toàn thân của bimatoprost rất thấp, không tích lũy theo thời gian. Sau khi nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày vào cả hai mắt trong 2 tuần, nồng độ đỉnh trong máu đạt được trong vòng 10 phút sau khi nhỏ mắt và giảm xuống dưới mức giới hạn có thể phát hiện (0,025 ng/mL) trong vòng 1,5 giờ sau khi nhỏ mắt. Các trị số trung bình của nồng độ cao nhất (C_{max}) và diện tích dưới đường nồng độ (AUC_{0-24}) tương tự nhau giữa ngày thứ 7 và ngày thứ 14 ở mức xấp xỉ 0,08 ng/mL và 0,09 ng·giờ/mL một cách tương ứng. Điều đó cho thấy là nồng độ thuốc ở trạng thái ổn định đạt được ngay trong tuần đầu tiên sử dụng thuốc.

Bimatoprost được phân bố vừa phải vào các mô trong cơ thể, thể tích phân bố toàn thân ở người ở trạng thái ổn định là 0,67 lít/kg. Trong máu người, bimatoprost chủ yếu ở trong huyết tương. Bimatoprost gắn kết với protein huyết tương khoảng 88%.

bổ trợ bằng timolol 0,5%, 2 lần/ngày (BID) trong 3 tháng hoặc phối hợp với timolol 0,5%, 3 lần/ngày trong 1 tháng. Dùng tại mắt dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%, 2 lần/ngày trong 6 tháng ở khi đã không gây ra các tác dụng phụ toàn thân đáng kể về độc tính. Các tác dụng ở mắt trên khi khi được dùng dạng phối hợp giới hạn chỉ ở những thay đổi quanh mắt, được đặc trưng bởi sự tăng nổi bật của rãnh mí mắt, rộng khe mí mắt và tăng sắc tố ở mí mắt. Những tác dụng quanh mắt này có thể liên quan với nhóm hợp chất prostaglandin, vì đã quan sát thấy các kết quả tương tự mắt lâu dài trước đây đối với bimatoprost ở khi và với các chất tương tự prostaglandin khác. Độ an toàn ở mắt của bimatoprost 0,03% (dùng đơn độc) và timolol 0,5% (dùng đơn độc) đã được chứng minh bởi các nghiên cứu tiền lâm sàng (được mô tả dưới đây) được dùng để hỗ trợ cho việc phê duyệt LUMIGAN[®] and Timoptic[®], theo thứ tự thứ tự tương ứng, và bởi hồ sơ ghi chép về việc sử dụng lâm sàng an toàn của những sản phẩm này.	bằng timolol 0,5%, 2 lần/ngày (BID) trong 3 tháng hoặc phối hợp với timolol 0,5%, 3 lần/ngày trong 1 tháng. Dùng tại mắt dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%, 2 lần/ngày trong 6 tháng ở khi đã không gây ra các tác dụng phụ toàn thân đáng kể về độc tính. Các tác dụng ở mắt trên khi khi được dùng dạng phối hợp giới hạn chỉ ở những thay đổi quanh mắt, được đặc trưng bởi sự tăng nổi bật của rãnh mí mắt, rộng khe mí mắt và tăng sắc tố ở mí mắt. Những tác dụng quanh mắt này có thể liên quan với nhóm hợp chất prostaglandin, vì đã quan sát thấy các kết quả tương tự trong các nghiên cứu về mắt lâu dài trước đây đối với bimatoprost ở khi và với các chất tương tự prostaglandin khác. Độ an toàn ở mắt của bimatoprost 0,03% (dùng đơn độc) và timolol 0,5% (dùng đơn độc) đã được chứng minh bởi các nghiên cứu tiền lâm sàng (được mô tả dưới đây) được dùng để hỗ trợ cho việc phê duyệt LUMIGAN[®] and Timoptic[®], theo thứ tự tương ứng, và bởi hồ sơ ghi chép về việc sử dụng lâm sàng an toàn của những sản phẩm này.
Bimatoprost Độc tính của bimatoprost (dùng đơn độc) đã được đánh giá trong các nghiên cứu nhỏ nhĩ mắt trong thời gian đến 1 tháng ở thỏ trắng New Zealand (NZW), thời gian đến đến 6 tháng ở thỏ Dutch belted (DB), thời gian đến 1 tháng ở chó, và thời gian đến 1 năm ở khi. Khó chịu ở mắt và sung huyết kết mạc nhẹ, thoáng qua đã được ghi nhận ở thỏ NZW trong cả hai nghiên cứu 3 ngày và 1 tháng ở nồng độ bimatoprost thấp là 0,001%. Tuy nhiên, thỏ sử dụng dung dịch giả được cho thấy đáp ứng tương tự 0,001%. Chó cho thấy khó chịu ở mắt và ban đỏ kết mạc nhẹ, thoáng qua ở nồng độ thấp là bimatoprost 0,001% và ở nhóm đối chứng dùng giả được. Sử dụng bimatoprost hoặc giả được cho thỏ DB không gây ra kích ứng mắt ở bất kỳ nghiên cứu nào. Vì kích ứng mắt nhẹ, thoáng qua đã được quan sát thấy ở thỏ NZW và chó DB dùng 4 lần/ngày nhưng không thấy ở thỏ DB được cho dùng cùng công thức bimatoprost và giả được. 2 lần/ngày, những tác dụng này có thể là do tần suất dùng thuốc cao hơn. Không có tác dụng toàn thân nào được ghi nhận trong nghiên cứu ở mắt trên thỏ trong 6 tháng là nghiên cứu đã đạt được AUC₀₋₆ tối đa cao hơn gấp 360 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%. Khí được nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày hoặc bimatoprost 0,1%, 2 lần/ngày trong 52 tuần cho thấy sự tăng phụ thuộc liều về sự	Bimatoprost Độc tính của bimatoprost (dùng đơn độc) đã được đánh giá trong các nghiên cứu nhỏ nhĩ mắt trong thời gian đến 1 tháng ở thỏ trắng New Zealand (NZW), thời gian đến 6 tháng ở thỏ Dutch belted (DB), thời gian đến 1 tháng ở chó, và thời gian đến 1 năm ở khi. Khó chịu ở mắt và sung huyết kết mạc nhẹ, thoáng qua đã được ghi nhận ở thỏ NZW trong cả hai nghiên cứu 3 ngày và 1 tháng ở nồng độ bimatoprost thấp là 0,001%. Tuy nhiên, thỏ sử dụng dung dịch giả được cho thấy đáp ứng tương tự. Chó cho thấy khó chịu ở mắt và ban đỏ kết mạc nhẹ, thoáng qua ở nồng độ thấp là bimatoprost 0,001% và ở nhóm đối chứng dùng giả được. Sử dụng bimatoprost hoặc giả được cho thỏ DB không gây ra kích ứng mắt ở bất kỳ nghiên cứu nào. Vì kích ứng mắt nhẹ, thoáng qua đã được quan sát thấy ở thỏ NZW và chó DB dùng 4 lần/ngày nhưng không thấy ở thỏ DB được cho dùng cùng công thức bimatoprost và giả được. 2 lần/ngày, những tác dụng này có thể là do tần suất dùng thuốc cao hơn. Không có tác dụng toàn thân nào được ghi nhận trong nghiên cứu ở mắt trên thỏ trong 6 tháng là nghiên cứu đã đạt được AUC₀₋₆ tối đa cao hơn gấp 360 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%. Khí được nhỏ mắt 1 giọt bimatoprost 0,03% 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày hoặc bimatoprost 0,1%, 2 lần/ngày trong 52 tuần cho thấy sự tăng phụ thuộc liều về sự

14 / 19

nổi bật của rãnh mí mắt dẫn đến rộng khe mí mắt của mắt được điều trị. Mức độ nặng và tỷ lệ của tác dụng này liên quan tạm thời với liều dùng. Không quan sát thấy thay đổi thấy thay đổi nào về chức năng hoặc vị thế liên quan với thay đổi quanh mắt. Đã ghi nhận tăng sắc ghi nhận tăng sắc tố ở mỏng mắt trên một số động vật trong tất cả các nhóm được điều trị. Không quan sát thấy sự tăng số lượng tế bào melanin liên quan với sự nhiễm sắc tố. Đường quan nhiễm sắc tố. Đường như cơ chế tăng sắc tố mỏng mắt là do tăng kích thích sản xuất melanin ở tế bào melanin xuất melanin ở tế bào melanin và không phải là do tăng số lượng tế bào melanin ở tế bào melanin. Liều cao nhất (0,1%, 2 lần/ngày) đã tạo ra AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 440 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị phối hợp trên lâm sàng bằng bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.	bật của rãnh mí mắt dẫn đến rộng khe mí mắt của mắt được điều trị. Mức độ nặng và tỷ lệ của tác dụng này liên quan tạm thời với liều dùng. Không quan sát thấy thay đổi nào về chức năng hoặc vị thế liên quan với thay đổi quanh mắt. Đã ghi nhận tăng sắc tố ở mỏng mắt trên một số động vật trong tất cả các nhóm được điều trị. Không quan sát thấy sự tăng số lượng tế bào melanin liên quan với sự nhiễm sắc tố. Đường quan nhiễm sắc tố. Đường như cơ chế tăng sắc tố mỏng mắt là do tăng kích thích sản xuất melanin ở tế bào melanin xuất melanin ở tế bào melanin và không phải là do tăng số lượng tế bào melanin ở tế bào melanin. Liều cao nhất (0,1%, 2 lần/ngày) đã tạo ra AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 440 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị phối hợp trên lâm sàng bằng bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.
Timolol Dùng timolol 1,5% (đơn độc) cho thỏ và chó vào 1 mắt, 3 lần/ngày lên đến 12 tháng (5 ngày/tuần) chỉ dẫn đến kích ứng mắt nhẹ, liên quan với điều trị.	Timolol Dùng timolol 1,5% (đơn độc) cho thỏ và chó vào 1 mắt, 3 lần/ngày lên đến 12 tháng (5 ngày/tuần) chỉ dẫn đến kích ứng mắt nhẹ, liên quan với điều trị.
Độc tính toàn thân Các nghiên cứu về độc tính toàn thân chưa được thực hiện với dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% do cơ chế tác dụng rõ ràng và đã được hiểu rõ về các hợp chất riêng rẽ và sự đánh giá độc tính toàn thân rộng rãi về các hợp chất riêng rẽ trong các nghiên cứu sau đây.	Độc tính toàn thân Các nghiên cứu về độc tính toàn thân chưa được thực hiện với dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% do cơ chế tác dụng rõ ràng và đã được hiểu rõ về các hợp chất riêng rẽ và sự đánh giá độc tính toàn thân rộng rãi về các hợp chất riêng rẽ trong các nghiên cứu sau đây.
Bimatoprost Ảnh hưởng trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ được quan sát ở các mức tiếp xúc được xem là đủ vượt quá mức tiếp xúc tối đa đối với người cho thấy ít có ý nghĩa đối với việc sử dụng lâm sàng.	Bimatoprost Ảnh hưởng trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ được quan sát ở các mức tiếp xúc được xem là đủ vượt quá mức tiếp xúc tối đa đối với người cho thấy ít có ý nghĩa đối với việc sử dụng lâm sàng.
Không quan sát thấy các tác dụng ở chuột nhắt được dùng bimatoprost 4 mg/kg/ngày uống trong 3 tháng. Liều này tạo ra AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 1000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng, phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%. Chuột nhắt tái được cho dùng liều uống 8 mg/kg/ngày cho thấy sự tăng sinh tế bào bạch huyết tuyến ức có hồi phục. Kết quả này chỉ quan sát thấy ở chuột nhắt và AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 3000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.	Không quan sát thấy các tác dụng ở chuột nhắt được dùng bimatoprost 4 mg/kg/ngày uống trong 3 tháng. Liều này tạo ra AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 1000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng, phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%. Chuột nhắt tái được cho dùng liều uống 8 mg/kg/ngày cho thấy sự tăng sinh tế bào bạch huyết tuyến ức có hồi phục. Kết quả này chỉ quan sát thấy ở chuột nhắt và AUC₀₋₂₄ tối đa cao hơn gấp khoảng 3000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.
Giảm tiêu thụ thức ăn và tăng alanin aminotransferase (ALT) và aspartat aminotransferase (AST) đã được quan sát thấy ở chuột cống đực được cho dùng ≥ 8 mg/kg/ngày trong 13 tuần. Giảm thể trọng và tăng thể trọng có hồi phục đã được	Giảm tiêu thụ thức ăn và tăng alanin aminotransferase (ALT) và aspartat aminotransferase (AST) đã được quan sát thấy ở chuột cống đực được cho dùng ≥ 8 mg/kg/ngày trong 13 tuần. Giảm thể trọng và tăng thể trọng có hồi phục đã được

quan sát thấy ở cả hai giống với liều ≥ 4 mg/kg/ngày. Tăng trọng lượng buồng trứng có hồi phục kèm theo chậm thoái hóa hoàng thể đã được ghi nhận chỉ ở chuột cái đực ≥ 4 mg/kg/ngày. Các tác dụng trên buồng trứng chỉ được quan sát thấy trong các nghiên cứu với chuột cống chưa sinh đẻ và vì những tác dụng này không thấy ở các loài khác hoặc chuột cống mang thai cho thấy là bimatoprost có thể ảnh hưởng duy nhất đến chu kỳ hoàng thể ở chuột cống chưa sinh đẻ. Những kết quả này được quan sát thấy ở AUC₀₋₂₄ cao hơn ít nhất gấp 11.000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% về thể trọng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên quan đến thuốc ở cả hai giống (với liều 0,1 mg/kg/ngày). Đã chứng minh được rằng nguy cơ ảnh hưởng đến buồng trứng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên quan đến thuốc ở cả hai giống (với liều 0,1 mg/kg/ngày) so với nhóm đối chứng trong nghiên cứu 1 năm trên chuột cống. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu.	quan sát thấy ở cả hai giống với liều ≥ 4 mg/kg/ngày. Tăng trọng lượng buồng trứng có hồi phục kèm theo chậm thoái hóa hoàng thể đã được ghi nhận chỉ ở chuột cái đực ≥ 4 mg/kg/ngày. Các tác dụng trên buồng trứng chỉ được quan sát thấy trong các nghiên cứu với chuột cống chưa sinh đẻ và vì những tác dụng này không thấy ở các loài khác hoặc chuột cống mang thai cho thấy là bimatoprost có thể ảnh hưởng duy nhất đến chu kỳ hoàng thể ở chuột cống chưa sinh đẻ. Những kết quả này được quan sát thấy ở AUC₀₋₂₄ cao hơn ít nhất gấp 11.000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% về thể trọng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên quan đến thuốc ở cả hai giống (với liều 0,1 mg/kg/ngày). Đã chứng minh được rằng nguy cơ ảnh hưởng đến buồng trứng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên quan đến thuốc ở cả hai giống (với liều 0,1 mg/kg/ngày) so với nhóm đối chứng trong nghiên cứu 1 năm trên chuột cống. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu. Có sự tăng nhẹ về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong suốt quá trình nghiên cứu.
lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Các tác dụng quanh mắt cũng đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày ở khí trong 17 tuần. Tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày tạo ra AUC₀₋₂₄ cao hơn gấp khoảng 1600 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Các tác dụng quanh mắt qua đi sau khi ngừng điều trị. Không phát hiện thấy các bất thường về chức năng hoặc giải phẫu của mắt. Nguyên nhân cơ bản của sự nổi bật của rãnh mí mắt và sưng mí mắt quan sát thấy khi dùng tại mắt và tiêm tĩnh mạch cho khí chưa được biết. Vì các thay đổi quanh mí mắt được quan sát thấy với bimatoprost dùng cả tại mắt và tiêm tĩnh mạch, những nghiên cứu này cho thấy có những tác dụng đặc biệt thụ thể tại chỗ là cơ sở của những tác dụng quanh mắt ở khí.	Các tác dụng quanh mắt cũng đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày ở khí trong 17 tuần. Tiêm tĩnh mạch 0,01 mg/kg/ngày tạo ra AUC₀₋₂₄ cao hơn gấp khoảng 1600 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Các tác dụng quanh mắt qua đi sau khi ngừng điều trị. Không phát hiện thấy các bất thường về chức năng hoặc giải phẫu của mắt. Nguyên nhân cơ bản của sự nổi bật của rãnh mí mắt và sưng mí mắt quan sát thấy khi dùng tại mắt và tiêm tĩnh mạch cho khí chưa được biết. Vì các thay đổi quanh mí mắt được quan sát thấy với bimatoprost dùng cả tại mắt và tiêm tĩnh mạch, những nghiên cứu này cho thấy có những tác dụng đặc biệt thụ thể tại chỗ là cơ sở của những tác dụng quanh mắt ở khí.
Timolol Timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống hoặc chó với các liều đến 50 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 4 tháng để không gây ra độc tính liên quan đến thuốc.	Timolol Timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống hoặc chó với các liều đến 50 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 4 tháng để không gây ra độc tính liên quan đến thuốc.

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư và độc tính gen

Bimatoprost không có khả năng gây ung thư ở chuột nhắt hoặc chuột cống khi được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày bằng đường miệng với các liều đến 2 mg/kg/ngày ở chuột nhắt và 1 mg/kg/ngày ở chuột cống trong 104 tuần cho các trị số AUC cao hơn gấp khoảng 1300 lần và 2000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Trong một nghiên cứu 2 năm với timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống, có sự tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ u tế bào ưa crôm tuyến thượng thận ở chuột cống đực được dùng cùng 300 mg/kg/ngày. Liều này gấp khoảng 510.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Cả bimatoprost và timolol maleat đều không được xem là có nguy cơ về độc tính gen, dựa trên các kết quả của một loạt các xét nghiệm toàn diện về độc tính gen. Bimatoprost không gây đột biến hoặc gây rối loạn sắc thể trong thử nghiệm Ames, thử nghiệm u lympho ở chuột nhắt hoặc ở thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt. Timolol maleat không có tiềm năng gây đột biến khi được thử nghiệm *in vivo* (chuột nhắt), trong thử nghiệm vi nhân và thử nghiệm về phát sinh tế bào *in vivo* (các liều lên đến 800 mg/kg) và trong thử nghiệm biến đổi tế bào khối u tân sinh *in vitro* (liên đến 100 µg/ml). Trong thử nghiệm Ames, nồng độ cao nhất của timolol đã được sử dụng là 5.000 hoặc 10.000 µg/đĩa, có liên quan với sự tăng các thể hồi biến (revertants) có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với chủng thử nghiệm TA 100 (trong 7 thử nghiệm sao chép) nhưng không thấy ở 3 chủng còn lại. Trong thử nghiệm với chủng thử nghiệm TA 100, không quan sát thấy mối quan hệ đáp ứng phù hợp liều và tỷ lệ thể hồi biến của mẫu thử nghiệm trên mẫu đối chứng không đạt đến 2. Một tỷ lệ bằng 2 thường được xem là tiêu chuẩn cho thử nghiệm Ames dương tính.

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản

Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản và sự phát triển sớm của phôi ở chuột cống, không có các tác dụng nào liên quan đến thuốc khi dùng bimatoprost với liều lên đến 0,6 mg/kg/ngày trên hiệu suất sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái, độc tính đối với độc tính đối với chuột cống bố hoặc mẹ, các thông số phân tích tinh trùng, các thông số về sự làm tổ ở tử cung hoặc khả năng sống của phôi. Liều cao nhất đã tạo ra C_{max} cao hơn gấp 160 lần so với ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Mặc dù AUC₀₋₂₄ đối với liều 0,6 mg/kg/ngày không được xác định trong nghiên cứu đặc biệt này, ở nghiên cứu này nó có thể được suy ra là cao hơn gấp 710 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng từ các dữ liệu tiếp xúc thuốc trong nghiên cứu về sự phát triển

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư và độc tính gen

Bimatoprost không có khả năng gây ung thư ở chuột nhắt hoặc chuột cống khi được dùng bằng cách đưa qua ống vào dạ dày bằng đường miệng với các liều đến 2 mg/kg/ngày ở chuột nhắt và 1 mg/kg/ngày ở chuột cống trong 104 tuần cho các trị số AUC cao hơn gấp khoảng 1300 lần và 2000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

Trong một nghiên cứu 2 năm với timolol maleat được dùng đường uống cho chuột cống, có sự tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ u tế bào ưa crôm tuyến thượng thận ở chuột cống đực được dùng cùng 300 mg/kg/ngày. Liều này gấp khoảng 510.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Cả bimatoprost và timolol maleat đều không được xem là có nguy cơ về độc tính gen, dựa trên các kết quả của một loạt các xét nghiệm toàn diện về độc tính gen. Bimatoprost không gây đột biến hoặc gây rối loạn sắc thể trong thử nghiệm Ames, thử nghiệm u lympho ở chuột nhắt hoặc ở thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột nhắt. Timolol maleat không có tiềm năng gây đột biến khi được thử nghiệm *in vivo* (chuột nhắt), trong thử nghiệm vi nhân và thử nghiệm về phát sinh tế bào (các liều lên đến 800 mg/kg) và trong thử nghiệm biến đổi tế bào khối u tân sinh *in vitro* (liên đến 100 µg/ml). Trong thử nghiệm Ames, nồng độ cao nhất của timolol đã được sử dụng là 5.000 hoặc 10.000 µg/đĩa, có liên quan với sự tăng các thể hồi biến (revertants) có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với chủng thử nghiệm TA 100 (trong 7 thử nghiệm sao chép) nhưng không thấy ở 3 chủng còn lại. Trong thử nghiệm với chủng thử nghiệm TA 100, không quan sát thấy mối quan hệ đáp ứng phù hợp liều và tỷ lệ thể hồi biến của mẫu thử nghiệm trên mẫu đối chứng không đạt đến 2. Một tỷ lệ bằng 2 thường được xem là tiêu chuẩn cho thử nghiệm Ames dương tính.

Các nghiên cứu về khả năng sinh sản

Trong nghiên cứu về khả năng sinh sản và sự phát triển sớm của phôi ở chuột cống, không có các tác dụng nào liên quan đến thuốc khi dùng bimatoprost với liều lên đến 0,6 mg/kg/ngày trên hiệu suất sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái, độc tính đối với chuột cống bố hoặc mẹ, các thông số phân tích tinh trùng, các thông số về sự làm tổ ở tử cung hoặc khả năng sống của phôi. Liều cao nhất đã tạo ra C_{max} cao hơn gấp 160 lần so với ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Mặc dù AUC₀₋₂₄ đối với liều 0,6 mg/kg/ngày không được xác định trong nghiên cứu đặc biệt này, ở nghiên cứu này nó có thể được suy ra là cao hơn gấp 710 lần trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng từ các dữ liệu tiếp xúc thuốc trong nghiên cứu về sự phát triển phôi.

phôi.
Các nghiên cứu về sinh sản và khả năng sinh sản đối với timolol ở chuột cống cho thấy không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản của chuột đực hoặc cái ở các liều lên đến 5100 lần liều hàng ngày của dạng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai

Trong một nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai ở chuột nhắt CD-1 được dùng bimatoprost 0,3 và 0,6 mg/kg/ngày đường uống, độc tính đối với chuột mẹ được thấy rõ ràng dưới dạng một tỷ lệ phần trăm nhỏ về sảy thai muộn (ngày 16-17) và đẻ non. Không có độc tính đối với chuột mẹ xảy ra ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày (C_{max} cao hơn gấp 28 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%). Liều thấp nhất cho thấy độc tính đối với chuột mẹ (bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày) có AUC_{0-24} cao hơn gấp 220 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng. Nồng độ không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) ở phôi-thai là bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, tạo ra AUC_{0-24} cao hơn gấp 490 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng. Các nghiên cứu về tính gây quái thai với timolol trên chuột nhắt, chuột cống, và thỏ với các liều uống lên đến 50 mg/kg/ngày (gấp 8.600 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) cho thấy không có bằng chứng về dị dạng thai. Mặc dù chậm cốt hóa xương ở thai đã được quan sát thấy ở liều này trên chuột cống, không có các tác dụng bất lợi trên sự phát triển của con sau sinh. Liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 170.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) gây độc cho động vật mẹ ở chuột nhắt và dẫn đến tăng số lượng

Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh

Trong nghiên cứu về sự phát triển trước sinh và sau sinh, điều trị chuột cống thể hệ F_0 bằng bimatoprost $\geq 0,3$ mg/kg/ngày đã ảnh hưởng đến thời kỳ mang thai và sự phát triển trước sinh, biểu hiện dưới dạng thời kỳ mang thai kéo dài, tiêu thai muộn, tử vong thai, tử vong sau sinh và giảm thể trọng của chuột con. Ở liều bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, đã quan sát thấy giảm số lứa đẻ ở vật mẹ, chỉ số thai nghén và số lứa đẻ được bú mẹ. Không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến sự phát triển sau sinh và hiệu suất giao phối của con thế hệ F_1 ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày là liều tạo ra mức tiếp xúc gấp 94 lần mức tiếp xúc ở người (AUC_{0-24}). Những thông số này bị ảnh hưởng nhẹ ở liều 0,3 mg/kg/ngày là liều tạo

Các nghiên cứu về sinh sản và khả năng sinh sản đối với timolol ở chuột cống cho thấy không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản của chuột đực hoặc cái ở các liều lên đến 5100 lần liều hàng ngày của dạng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người.

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai

Trong một nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai ở chuột nhắt CD-1 được dùng bimatoprost 0,3 và 0,6 mg/kg/ngày đường uống, độc tính đối với chuột mẹ được thấy rõ ràng dưới dạng một tỷ lệ phần trăm nhỏ về sảy thai muộn (ngày 16-17) và đẻ non. Không có độc tính đối với chuột mẹ xảy ra ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày (C_{max} cao hơn gấp 28 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%). Liều thấp nhất cho thấy độc tính đối với chuột mẹ (bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày) có AUC_{0-24} cao hơn gấp 220 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng. Nồng độ không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) ở phôi-thai là bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, tạo ra AUC_{0-24} cao hơn gấp 490 lần so với người được dùng chế độ điều trị lâm sàng.

Các nghiên cứu về tính gây quái thai với timolol trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ với các liều uống lên đến 50 mg/kg/ngày (gấp 8.600 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) cho thấy không có bằng chứng về dị dạng thai. Mặc dù chậm cốt hóa xương ở thai đã được quan sát thấy ở liều này trên chuột cống, không có các tác dụng bất lợi trên sự phát triển của con sau sinh. Liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 170.000 lần liều hàng ngày của bimatoprost 0,03%/timolol 0,5% ở người) gây độc cho động vật mẹ ở chuột nhắt và dẫn đến tăng số lượng

Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh

Trong nghiên cứu về sự phát triển trước sinh và sau sinh, điều trị chuột cống thể hệ F_0 bằng bimatoprost $\geq 0,3$ mg/kg/ngày đã ảnh hưởng đến thời kỳ mang thai và sự phát triển trước sinh, biểu hiện dưới dạng thời kỳ mang thai kéo dài, tiêu thai muộn, tử vong thai, tử vong sau sinh và giảm thể trọng của chuột con. Ở liều bimatoprost 0,6 mg/kg/ngày, đã quan sát thấy giảm số lứa đẻ ở vật mẹ, chỉ số thai nghén và số lứa đẻ được bú mẹ. Không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến sự phát triển sau sinh và hiệu suất giao phối của con thế hệ F_1 ở liều bimatoprost 0,1 mg/kg/ngày là liều tạo ra mức tiếp xúc gấp 94 lần mức tiếp xúc ở người (AUC_{0-24}). Những thông số này bị ảnh hưởng nhẹ ở liều 0,3 mg/kg/ngày là liều tạo ra mức tiếp xúc gấp 280 lần mức tiếp xúc

ra mức tiếp xúc gấp 280 lần mức tiếp xúc ở người khi dùng dạng phổi hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Chức năng hành vi thần kinh, thủ thuật mở tử cung và lứa đẻ ở chuột công thể hệ F₁ không bị ảnh hưởng bởi các liều cao bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Dùng dịch nhỏ mắt GANFORT[®] được chứa trong lọ nhựa màu trắng đục 3 mL có đầu nhỏ giọt. Hộp 1 lọ 3 mL. BẢO QUẢN Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton. Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở. Thuốc vô khuẩn khi đầu niêm phong còn nguyên vẹn. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì. HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất. TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM: TCCS. SẢN XUẤT BỞI: Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland. © 20xx Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan. Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng. Ngày sửa đổi: [Điện ngày phê duyệt của Bộ Y Tế].	ở người khi dùng dạng phổi hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Chức năng hành vi thần kinh, thủ thuật mở tử cung và lứa đẻ ở chuột công thể hệ F₁ không bị ảnh hưởng bởi các liều cao bimatoprost 0,3 mg/kg/ngày. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI Dùng dịch nhỏ mắt GANFORT[®] được chứa trong lọ nhựa màu trắng đục 3 mL có đầu nhỏ giọt. Hộp 1 lọ 3 mL. BẢO QUẢN Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton. Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở. Thuốc vô khuẩn khi đầu niêm phong còn nguyên vẹn. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì. HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất. TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM: TCCS. SẢN XUẤT BỞI: Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland. © 20xx Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan. Tất cả các thương hiệu là tài sản riêng của chủ sở hữu tương ứng. Ngày sửa đổi: [Điện ngày phê duyệt của Bộ Y Tế].
--	---

19/19

PHÂN SỬ