

006545900

Lần đầu: 04 / 3 / 15

NOVARTIS

VN

Địa chỉ:

Bản quân dưới 30°C. Sử dụng trong vòng 1 tháng kể từ khi mở nắp.
Chỉ sử dụng nhờ mắt.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Sản xuất tại Pháp, bởi:
Excelvision
Rue de la Lombardiere
07 100 Annonay
France

[illegible]

22351300

FAREVA®

14, rue des Trois Maures
69210 l'Arbresle - France
04 78 83 50 29
www.comeuroconcept.fr

I approve this document for technical constrains.
2013.10.23
10:52:44 +02'0

Rx – Thuốc bán theo đơn

Zaditen®

Ketotifen 0,25 mg/ml, dung dịch nhỏ mắt.

Chống dị ứng

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Zaditen: dung dịch nhỏ mắt trong chai 5 mL.

Trong suốt, dung dịch không màu đến vàng nhạt.

Thông tin có thể khác nhau giữa các nước.

Hoạt chất

Mỗi ml chứa 0,345mg Ketotifen hydrogen fumarat tương ứng với 0,25 mg ketotifen.

Mỗi giọt chứa 8,5 microgram ketotifen hydrogen fumarat tương ứng 6,15 microgram ketotifen.

Tá dược: Benzalkonium clorid, glycerol, natri hydroxit, nước pha tiêm.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị và phòng ngừa các dấu hiệu và triệu chứng của viêm kết mạc dị ứng theo mùa

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Sử dụng cho người lớn

Nhỏ 1 giọt x 2 lần/ngày vào túi cùng kết mạc.

Sử dụng cho trẻ em (từ 3 tuổi trở lên):

Nhỏ 1 giọt x 2 lần/ngày vào túi cùng kết mạc

Hiệu quả và độ an toàn khi sử dụng cho bệnh nhi dưới 3 tuổi chưa được xác định.

Người già

Không có sự điều chỉnh liều ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Suy thận

Không có sự điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Không có sự điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Cách dùng

Zaditen: Dung dịch bào chế vẫn còn vô trùng cho đến khi phá niêm để mở. Để tránh nhiễm bẩn dung dịch, không để đầu nhỏ giọt chạm vào bất kỳ bề mặt nào. Đầu nhỏ giọt cũng không nên tiếp xúc trực tiếp với mắt vì điều này có thể gây ra chấn thương cho mắt.

Nếu thuốc nhỏ mắt Zaditen được sử dụng đồng thời với các thuốc mắt khác thì phải có khoảng thời gian tối thiểu là 5 phút khi sử dụng giữa hai loại thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với ketotifen hoặc bất cứ thành phần nào của tá dược.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Dung dịch nhỏ mắt Zaditen® có dạng bào chế đa liều trong lọ 5 ml chứa benzalkonium clorid là chất bảo quản, chất này có thể ngấm vào kính sát trùng mềm ưa nước, do đó, không nhỏ thuốc nhỏ mắt Zaditen khi bệnh nhân đang mang kính sát trùng loại này. Phải tháo kính sát trùng mềm ưa nước trước khi dùng dung dịch nhỏ mắt Zaditen® và không mang lại ít nhất là 15 phút.

Tất cả các thuốc nhỏ mắt được bảo quản với benzalkonium clorid có thể làm bạc màu kính áp trùng mềm.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bất kỳ bệnh nhân nào bị nhìn mờ hoặc buồn ngủ thì không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

(Xem mục PHẢN ỨNG NGOẠI Ý CỦA THUỐC)

PHẢN ỨNG NGOẠI Ý CỦA THUỐC

Bảng tóm tắt các phản ứng ngoại ý của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng.

Các phản ứng ngoại ý của thuốc từ các nghiên cứu lâm sàng (Bảng 7-1) được liệt kê theo phân loại hệ thống cơ quan trong MedDRA. Trong mỗi phân loại hệ thống cơ quan, các phản ứng ngoại ý được xếp loại theo tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng ngoại ý được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Thêm vào đó, các loại tần số tương ứng cho mỗi phản ứng ngoại ý của thuốc là dựa trên quy ước sau đây (CIOMS III): rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$, $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$)

Phản ứng ngoại ý của thuốc từ nghiên cứu lâm sàng.

Rối loạn hệ thống miễn dịch Ít gặp: Quá mẫn cảm
Rối loạn hệ thống thần kinh Ít gặp: Đau đầu
Rối loạn mắt Hay gặp: Viêm giác mạc dạng chấm, loét giác mạc, kích ứng mắt, đau mắt. Ít gặp: Nhìn mờ (trong khi nhỏ thuốc), khô mắt, rối loạn mi mắt, viêm kết mạc, sợ ánh sáng, xuất huyết kết mạc.
Rối loạn tiêu hóa Ít gặp: Khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da Ít gặp: Phát ban, chàm, nổi mề đay.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ sử dụng: Ít gặp: Buồn ngủ

Phản ứng ngoại ý của thuốc từ kinh nghiệm hậu tiếp thị (không rõ tần suất)

Các phản ứng thuốc ngoại ý sau đây đã được bắt nguồn từ kinh nghiệm hậu tiếp thị với thuốc nhỏ mắt Zaditen. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một lượng dân số không chắc chắn về kích thước, không thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy do đó được phân loại như tần suất không được biết.

Phản ứng thuốc ngoại ý ở mắt

Các trường hợp hậu tiếp thị đã được báo cáo có phản ứng dị ứng / quá mẫn tại chỗ, bao gồm chủ yếu là viêm da tiếp xúc, sưng mắt, phù và ngứa mí mắt.

Phản ứng ngoại ý toàn thân của thuốc

Ngoài ra, phản ứng quá mẫn toàn thân trong kinh nghiệm hậu tiếp thị đã được báo cáo cũng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn các biểu hiện như sưng / phù nề mặt (trong một số trường hợp liên quan đến viêm da tiếp xúc) và làm trầm trọng hơn tình trạng dị ứng có sẵn như hen suyễn và eczema.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Không có tương tác được báo cáo khi sử dụng với ketotifen tại mắt ở liều khuyến cáo.

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

Có khả năng mang thai.

Không có khuyến cáo đặc biệt cho phụ nữ có khả năng mang thai.

Có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc nhỏ mắt có Ketotifen trong khi có thai.

Lượng thuốc vào tuần hoàn sau khi sử dụng dùng đường mắt thấp hơn nhiều so với sau khi sử dụng bằng đường uống. Khi kê toa cho phụ nữ mang thai, những lợi ích cho người mẹ cần được cân nhắc so với nguy cơ cho thai nhi.

Cho con bú

Mặc dù các dữ liệu trên động vật sau khi dùng đường uống cho thấy có sự bài tiết vào sữa mẹ nhưng dùng tại chỗ cho người không chắc tạo ra lượng thuốc có thể phát hiện được trong sữa mẹ. Dung dịch nhỏ mắt Zaditen® có thể dùng cho bà mẹ đang cho con bú.

Có khả năng sinh sản

Không có dữ liệu có sẵn về hiệu quả của ketotifen hydrogen fumarat trên khả năng sinh sản của người.

QUÁ LIỀU

Uống cả lọ 5ml tương đương là bằng 60% liều khuyến cáo hàng ngày cho một trẻ 3 tuổi. Kết quả lâm sàng cho thấy không có dấu hiệu hoặc triệu chứng nghiêm trọng sau khi uống đến 20mg Ketotifen.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Nhóm dược học-điều trị: Thuốc chống dị ứng khác, dùng trong nhãn khoa.

Mã ATC: S01GX08.

Cơ chế tác động (MOA) và dược lực học.

Ketotifen là một chất đối kháng thụ thể histamine H1. Trong điều kiện *in vivo* và *in vitro*, Ketotifen ức chế sự phóng thích các chất trung gian (ví dụ histamine, leukotriene, prostaglandin, PAF) từ các tế bào liên quan với phản ứng dị ứng loại 1 tức thì (dưỡng bào, bạch cầu ái toan, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu trung tính). Ketotifen còn làm giảm hóa ứng động, sự hoạt hóa và mất hạt của bạch cầu ái toan. Nồng độ AMP vòng tăng do ức chế phosphodiesterase có thể góp phần vào tác dụng ổn định tế bào của ketotifen.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Trong một nghiên cứu về dược động học được tiến hành trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh với dung dịch nhỏ mắt Zaditen®, nồng độ ketotifen trong huyết tương sau khi nhỏ mắt lặp lại trong 14 ngày đều dưới giới hạn định lượng (20 picogram/mL) trong hầu hết trường hợp.

Chuyển dạng sinh học và thải trừ

Sau khi dùng đường uống, ketotifen được bài tiết qua hai giai đoạn với thời gian bán hủy đầu là 3-5 giờ và thời gian bán hủy cuối là 21 giờ. Khoảng 1% chất này được bài tiết không đổi qua nước tiểu trong vòng 48 giờ và 60-70% dưới dạng các chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là ketotifen-N-glucuronide thực chất không có hoạt tính.

CÁC DỮ LIỆU LÂM SÀNG

Nghiên cứu: C-08-97-002

Tựa đề: Tính an toàn và hiệu quả của dung dịch nhãn khoa ketotifen fumarat 0,025% so với đối chứng bằng giả dược trong mô hình thử nghiệm các tác nhân gây viêm kết mạc dị ứng. Nghiên cứu C-08-97-002 được tiến hành về thử nghiệm tác nhân gây dị ứng kết mạc (CAC) trên các đối tượng có tiền sử dị ứng phần hoa và lớp sừng động vật, được xác nhận bởi một xét nghiệm chẩn đoán. Mục tiêu là để so sánh hiệu quả và tính an toàn của ketotifen 0,025% với giả dược là tá dược lỏng trong dự phòng ngứa và sung huyết mắt. Đó là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên bao gồm cả đối chứng bằng giả dược cho mắt còn lại. Mười lăm phút sau khi nhỏ ketotifen cho một mắt và giả dược là tá dược lỏng cho mắt còn lại, cả hai mắt được cho thử kiểm tra với tác nhân gây dị ứng thích hợp và triệu chứng ngứa mắt (tiêu chí đánh giá hiệu quả tiên phát) được đánh giá sau 3, 7 và 10 phút trên một thang điểm từ 0 (không ngứa) đến 4 (ngứa dữ dội mà không thể không gãi). Dấu hiệu sung huyết kết mạc, sung huyết mí mắt và thượng củng mạc (tiêu chí đánh giá hiệu quả thứ phát) cũng được đánh giá sau 7, 10 và 15 phút trên một thang điểm từ 0 (không) đến 4 (nặng khác thường). Quy trình này được lặp lại tại hai lần khám sau này (cách 14 ngày) khi mà thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% và giả dược là tá dược lỏng lần lượt được sử dụng 6 và 8 tiếng trước khi sử dụng tác nhân gây dị ứng.

Tám mươi chín đối tượng được chọn ngẫu nhiên để điều trị thử nghiệm mù. Thuốc nhỏ mắt Ketotifen 0,025% phòng ngừa được ngứa mắt gây ra bởi tác nhân gây dị ứng vào thời điểm 15 phút, 6 và 8 tiếng sau khi nhỏ một giọt với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược là tá dược lỏng ($P < 0,001$). Khác biệt về thang điểm vượt quá 1,0 đơn vị, được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong cùng một khoảng thời gian, sự vượt trội đáng kể về thống kê của ketotifen so với giả dược là tá dược lỏng cũng được quan sát thấy trong phòng ngừa sung huyết kết mạc, mí mắt và thượng củng mạc ($P < 0,05$). Ketotifen cũng vượt trội có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong phần trăm số đối tượng không bị ngứa mắt tại tất cả các mốc thời gian ($P < 0,001$). Sự khác biệt giữa các mắt được điều trị bởi ketotifen và giả dược dao động từ 51,7% đến 61,1%. Tính dung nạp toàn thân và cục bộ của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% là tương đương với giả dược.

Nghiên cứu: SH/DR 42000-97-2

Tựa đề: So sánh mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm song song, đa trung tâm về ketotifen nhãn khoa với tá dược lỏng của nó và với levocabastine trong các bệnh nhân phải chịu viêm kết mạc dị ứng theo mùa (SAC).

Nghiên cứu SH/DR 42000-97-2 là một nghiên cứu môi trường về SAC. Mục tiêu tiên phát của thử nghiệm là để quyết định xem thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% nhỏ hai lần một ngày cho các bệnh nhân SAC có vượt trội hơn giả dược là tá dược lỏng của nó trong việc giảm các triệu chứng dị ứng sau 5 đến 8 ngày điều trị. Mục tiêu thứ phát là để so sánh hiệu quả và tính an toàn của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% với giả dược là tá dược lỏng và levocabastine 0,05% qua quá trình điều trị 4 tuần.

Nghiên cứu này là nghiên cứu so sánh, phân ngẫu nhiên cân bằng, mù đôi, nhóm song song, đối chứng hoạt chất với giả dược là tá dược lỏng. Thu nhận các bệnh nhân ngoại trú thuộc cả hai giới từ 12 tuổi trở lên. Chẩn đoán SAC dựa trên tiền sử, một thử nghiệm hấp thụ dị ứng phóng xạ dương tính (RAST), và sự hiện diện của tình trạng ngứa mắt từ trung bình đến nặng với ít nhất một trong các biểu hiện và triệu chứng khác của SAC có cường độ trung bình đến nặng cả hai bên mắt: sung huyết kết mạc, phù kết mạc, sung mí mắt và chảy nước mắt. Bệnh nhân được cho phép tham gia nghiên cứu khi chờ kết quả RAST nếu họ có các dấu hiệu và triệu chứng điển hình bộc phát của SAC, để tránh bỏ sót bất kì người bệnh thích hợp nào.

Tiêu chí tiên phát của đánh giá hiệu quả thuốc là tỉ lệ đáp ứng, được định nghĩa là tỉ lệ bệnh nhân với hiệu quả thuốc xuất sắc hoặc tốt toàn diện, tức là khác biệt đến thuyên giảm hoàn toàn các triệu chứng dị ứng mắt được đánh giá bởi bệnh nhân trong lần thăm khám theo dõi (ngày 5 đến 8), khi so với điều kiện ban đầu ngay trước khi bắt đầu điều trị. Tiêu chí thứ phát về hiệu quả bao gồm đánh giá của người bệnh và nhà nghiên cứu về hiệu quả toàn diện, các dấu hiệu, triệu chứng của SAC, và số ngày không có triệu chứng.

Tổng số 519 bệnh nhân (ketotifen = 172, chất dẫn thuốc = 173, levocabastine = 174) được phân ngẫu nhiên cho điều trị. Tính hiệu quả được đánh giá theo ý định điều trị (intent-to-treat:ITT) bao gồm 497 bệnh nhân. Phân tích theo ý định điều trị (ITT) của nhóm nhỏ hơn gồm 322 bệnh nhân với RAST dương tính (dân số ITT có RAST dương tính) được xem là giá trị nhất về đánh giá hiệu quả thuốc thử nghiệm do không thể tránh khỏi việc thu phân các bệnh nhân RAST âm tính do kết quả test cần phải có vài ngày để biết được. Nếu không, các bệnh nhân RAST âm tính có thể đã không được phân ngẫu nhiên và phải được xem là sàng lọc thất bại. Tính hiệu quả được phân tích thêm trên dân số theo đề cương (per-protocol: PP) gồm 238 bệnh nhân.

Bảng 12-1 cho thấy tỉ lệ đáp ứng trong những lần thăm khám theo dõi (ngày 5 đến 8) dựa trên đánh giá của người bệnh và nhà nghiên cứu về tính hiệu quả toàn diện, đối với các dân số được dùng phân tích về hiệu quả thuốc.

Tất cả các kết quả nghiên cứu đều ủng hộ dung dịch thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025%. Tỉ lệ đáp ứng, đáp ứng điều trị chung và các thang điểm về dấu hiệu và triệu chứng được ghi lại trong các lần thăm khám trong nghiên cứu và trong nhật kí người bệnh đã ủng hộ ketotifen một cách nhất quán so với các điều trị tham chiếu. Rất nhiều sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$), đối với so sánh với giả dược và với levocabastine hoặc kể cả với cả hai. Tác dụng có lợi của ketotifen là đặc biệt rõ rệt trong suốt 4 đến 5 ngày điều trị đầu tiên. Sau ngày thứ 8, sự khác biệt giữa các điều trị ít rõ rệt hơn nhưng vẫn nhất quán nghiêng về ketotifen ở mọi thông số.

Bảng 12-1 Nghiên cứu SH/DR 42000-97-2: Tỉ lệ đáp ứng trong lần thăm khám theo dõi (ngày 5 đến 8)

Nhóm	Điều trị	Đánh giá của bệnh nhân		Đánh giá của nhà nghiên cứu	
		Tỷ lệ đáp ứng (%)	Giá trị P *	Tỷ lệ đáp ứng (%)	Giá trị P *
Phân tích theo ý định điều trị (Intent-to-Treat)	Ketotifen	47,9		50,3	

	Tá dược lỏng	39,4	0,125	38,2	0,024
	Levocabastine	38,6	0,089	41,0	0,088
Phân tích theo ý định điều trị trên nhóm có RAST- dương tính	Ketotifen	49,5		53,2	
(intent-to-Treat)	Tá dược lỏng	33,0	0,015	32,1	0,001
	Levocabastine	41,1	0,197	45,8	0,235
Phân tích theo đề cương (Per-Protocol)	Ketotifen	50,6		56,5	
	Tá dược lỏng	35,9	0,060	34,6	0,005
	Levocabastine	41,3	0,225	46,7	0,158
• Đáp ứng với Ketotifen so sánh với tá dược lỏng và levocabastine					

Trung bình quãng thời gian điều trị là 23,6, 23,3 và 23,2 ngày tương ứng cho ketotifen, giả dược là tá dược lỏng và levocabastine. Trong suốt quá trình điều trị bệnh nhân nhận được thuốc nhỏ mắt ketotifen có số ngày không bị triệu chứng trung bình nhiều đáng kể hơn các bệnh nhân dùng giả dược là tá dược lỏng ($P=0,024$).

Tính dung nạp cục bộ và toàn thân của dung dịch nhãn khoa ketotifen fumarat 0,025% là tương đương với giả dược.

Nghiên cứu: C01-KETO-011

Tựa đề: Đánh giá hiệu quả và an toàn của dung dịch nhãn khoa ketotifen fumarat 0,025% so với giả dược là tá dược lỏng trong một nhóm bệnh nhi có tiếp xúc với tác nhân gây viêm kết mạc dị ứng, sau một liều đơn và sau bốn tuần điều trị.

Nghiên cứu C01-KETO-011 đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% so với giả dược là tá dược lỏng trong các đối tượng bệnh nhi vào thời điểm 15 phút (bắt đầu hiệu quả) và 8 tiếng (trong suốt thời gian hiệu quả) sau lần dùng thuốc đầu tiên. Mục tiêu thứ phát là xác nhận thời gian hiệu quả 8 tiếng sau liều cuối trong một quá trình điều trị hai lần một ngày trong bốn tuần.

Nghiên cứu là thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, đối chứng với giả dược và mắt còn lại, dùng tác nhân gây dị ứng kết mạc tiến hành cho 133 bệnh nhi giữa độ tuổi 8 và 16. Các đối tượng đủ tiêu chuẩn tuyển là có ghi nhận được tiền sử dị ứng với lớp sừng của mèo, lông mèo, hoặc các chất gây dị ứng trong môi trường được lựa chọn mà không hiện diện tại địa điểm tiến hành thử nghiệm vào thời điểm thử nghiệm.

Đánh giá hiệu quả tiên phát dựa trên thang điểm ngứa mắt, được đánh giá bởi đối tượng sau khi tiếp xúc 3, 7, và 10 phút trên một thang điểm từ 0 (không ngứa) đến 4 (ngứa dữ dội không thể không gãi). Các đánh giá hiệu quả thứ phát là đánh giá của đối tượng về chảy nước mắt và sưng mí mắt và đánh giá của người điều tra về sưng phù, tiết nhầy, và sung huyết phối hợp của cả ba hệ mạch máu (kết mạc, thể mi và thượng củng mạc) sau tiếp xúc 7, 10, và 15 phút. Đối với ngứa mắt, các thang đo được tiêu chuẩn hóa được sử dụng cho mỗi đánh giá. Ketotifen đã cho thấy hiệu quả có ý nghĩa về mặt lâm sàng (sự khác biệt giữa các điều trị xấp xỉ một đơn vị trên thang đo) và về mặt thống kê ($P<0,001$) trong ức chế ngứa vùng mắt vào lúc 15 phút và 8 tiếng sau một liều đơn và vào lúc 8 giờ sau phác đồ liều 2 lần/ ngày trong 4 tuần. Khả năng ức chế ngứa mắt là tương tự giữa trẻ em và thiếu niên (tương ứng với 8-11 tuổi và 12-16 tuổi). Phối hợp các sung huyết giảm có ý nghĩa thống kê vào thời điểm 15 phút sau dùng một liều đơn ($P\leq 0,002$). Điều này được duy trì ít nhất 8 tiếng sau khi dùng phác đồ đơn liều hoặc đa liều ($P<0,05$).

Sự vượt trội của ketotifen so với giả dược cũng nhất quán trong khả năng ngăn chặn phù kết mạc, chảy nước mắt và sưng mí mắt.

Tính dung nạp cục bộ và toàn thân của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% là tương đương với giả dược.

Nghiên cứu: C-08-97-003

Tựa đề: Thử nghiệm an toàn trong 6 tuần về dung dịch nhãn khoa ketotifen fumarat 0,025% với những người tình nguyện có mắt bình thường.

Nghiên cứu C-08-97-003 là một nghiên cứu mù đôi, nhóm song song, đối chứng với giả dược và đa trung tâm, sử dụng phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 2:1. Mục tiêu chủ yếu là để đánh giá tính dung nạp và tính an toàn trên mắt của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% khi nhỏ 4 lần một ngày trong vòng 6 tuần ở người trưởng thành, thiếu niên và trẻ em (từ 3 tuổi trở lên) khỏe mạnh. Ngoài ra, tình trạng ngứa và dẫn mạch hồi ứng của mắt được đánh giá sau xấp xỉ 24 đến 48 tiếng sau điều trị cuối cùng.

Sự an toàn của thuốc được xác định dựa trên khám nhãn khoa toàn diện bao gồm kính hiển vi đèn khe, thị lực nhìn xa, phản ứng và kích thước đồng tử, áp lực nội nhãn, soi đáy mắt giãn đồng tử, các dấu hiệu và triệu chứng của mắt, huyết áp, nhịp tim, và các báo cáo biến cố ngoại ý.

Trong số 495 đối tượng được phân ngẫu nhiên và phân tích về tính an toàn, 330 được chọn cho ketotifen và 165 dùng giả dược là tá dược lỏng. Số này bao gồm 61 trẻ em (3 đến 11 tuổi), 42 nhận ketotifen và 19 dùng giả dược là tá dược lỏng.

Không có trường hợp tử vong nào trong nghiên cứu. Ba đối tượng ketotifen và ba đối tượng dùng giả dược bị biến cố ngoại ý nghiêm trọng, được xem là không liên quan đến thuốc đang nghiên cứu. Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng ở các đối tượng dùng ketotifen bao gồm đau bụng sau sỏi mật, phẫu thuật cắt bỏ khối u vú và phẫu thuật nội soi khớp gối. Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng của đối tượng dùng giả dược bao gồm viêm túi mật, nhồi máu cơ tim, và nhập viện không rõ nguyên nhân.

Phần trăm của tất cả các bệnh nhân báo cáo ít nhất một biến cố ngoại ý được xem là có liên quan nhân quả đến thuốc nghiên cứu là tương tự ở nhóm ketotifen (19,7%) và nhóm giả dược (16,4%). Các thông số tương ứng ở nhóm bệnh nhi lần lượt là 4,8% và 5,3%. Trong cả hai nhóm điều trị, chỉ các biến cố ngoại ý như nóng rát, nhức nhối, xuất tiết, máy mắt, khô mắt, sung huyết, ngứa, rối loạn tiết lệ, và sợ ánh sáng được xem là liên quan đến thuốc được nghiên cứu. Các đối tượng nhi khoa báo cáo các biến cố ngoại ý với triệu chứng điển hình của hội chứng cúm, cảm, hoặc nhiễm trùng tai.

Tình trạng ngứa và dẫn mạch hồi ứng của mắt không có sau khi ngừng điều trị ketotifen.

Không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng khi khám nhãn khoa, kể cả áp lực nội nhãn. Huyết áp và nhịp tim ở cả hai nhóm điều trị không thay đổi có ý nghĩa trên lâm sàng. Sự khác biệt giữa các điều trị không có ý nghĩa lâm sàng lẫn thống kê. Kết quả ở các đối tượng nhi là tương đương với các kết quả của cả nhóm nghiên cứu.

Mặc dù đã tăng gấp đôi liều khuyến cáo hàng ngày (bốn lần thay vì hai lần một ngày) của thuốc nhỏ mắt ketotifen 0,025% sử dụng trong vòng sáu tuần cho các đối tượng khỏe mạnh (gồm cả trẻ mới 3 tuổi) với mắt bình thường cho thấy tính dung nạp cục bộ và toàn thân tương đương với giả dược.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các dữ liệu tiền lâm sàng không cho thấy độc hại đặc biệt nào được xem là có liên quan đến việc sử dụng thuốc nhỏ mắt Zaditen cho người dựa trên các nghiên cứu truyền thống về dược học an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư và độc tính trên khả năng sinh sản. Không có các tác dụng không mong muốn nào khi dùng nhiều liều cho mắt trong các nghiên cứu trên động vật.

Độc tính trên khả năng sinh sản

Điều trị cho chuột đực với một liều độc ketotifen đường uống (50 mg/kg/ngày) trong vòng 10 tuần trước khi ghép đôi sẽ làm giảm khả năng sinh sản. Chỉ quan sát thấy tác dụng lên khả năng sinh sản của con đực và khả năng phát triển sau khi sinh ở các liều vốn được xem là đủ để gây quá liều điều trị ở người nam, cho thấy rất ít liên quan đến sử dụng trên lâm sàng. Khả năng tử vong sau sinh tăng lên và khả năng tăng trọng lượng trong bốn ngày đầu sau

sinh giảm nhẹ ở con của chuột mẹ dùng ketotifen đường uống từ ngày 15 của thai kỳ đến ngày 21 của hậu sản với mức liều điều trị gây độc cho mẹ theo đề cương là 50 mg/kg/ngày.

TÍNH TƯƠNG KÝ

Công thức đa liều của thuốc nhỏ mắt Zaditen chứa benzalkonium clorid như là chất bảo quản, vốn có thể thấm vào kính áp tròng mềm và có thể làm bạc màu kính áp tròng mềm (xem phần Cảnh báo và thận trọng)

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

Thuốc nhỏ mắt Zaditen phải để thuốc xa tầm tay và tầm với của trẻ em.

Lọ thuốc Zaditen đa liều dùng (5 ml chai nhựa) phải được loại bỏ sau 4 tuần được mở.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 5 ml.

TIÊU CHUẨN

Nhà sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

EXCELVISION

Rue de la Lombardière,

07100 Annonay, France

Ngày phát hành thông tin:

19 tháng 10 năm 2011.



PHÓ CỤC TRƯỞNG .
Nguyễn Văn Thanh