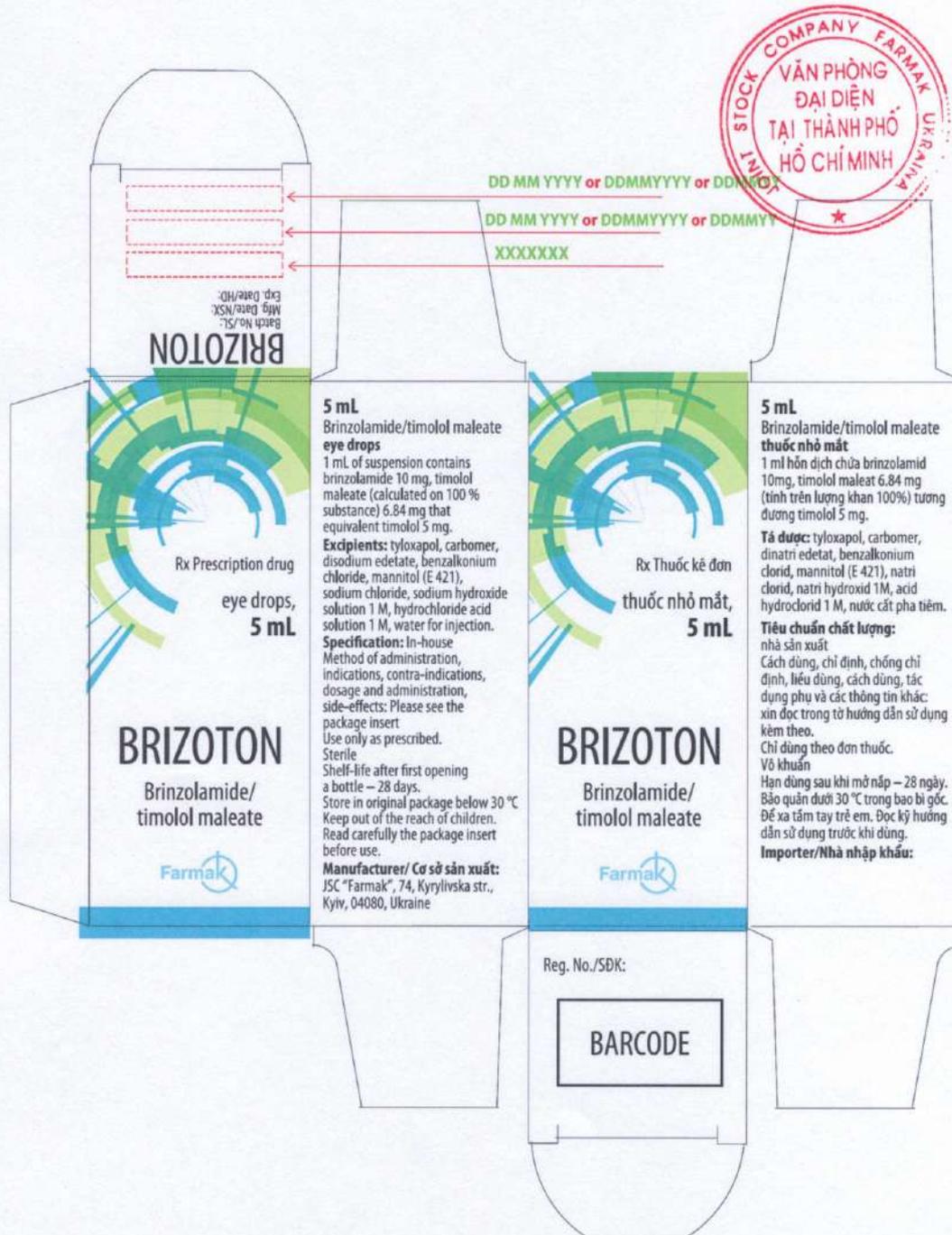


Vietnam

Pack



CMYK

The print does not carry an accurate color rendering
On the pack the batches number and expiration date
is applied in one or two lines.

Vietnam

Label of 5 ml



Scale 2:1



Scale 1:1

CMYK

The print does not carry an accurate color rendering
A symbol in a shape of black rectangle may be additionally printed
during printing of batch number and expiry date on the label

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG BRIZOTON

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Nếu có thắc mắc hay cần thêm thông tin, xin tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để xa tầm tay trẻ em



THÀNH PHẦN:

Hoạt chất: brinzolamid, timolol maleat.

Mỗi 1 ml hỗn dịch có chứa: brinzolamid 10 mg; timolol maleat 6,84 mg tương đương với timolol 5 mg.

Tá dược: tyloxapol, carbomer, dinatri EDTA, benzalkonium clorid, mannitol (E421), natri clorid, natri hydroxyd 1M, acid hydroclorid 1M, nước pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Hỗn dịch nhỏ mắt.

Tính chất lý hóa cơ bản: hỗn dịch đồng nhất màu trắng hoặc gần như trắng

CHỈ ĐỊNH

Làm giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở người lớn bị glaucom góc mở hoặc tăng nhãn áp ở người dùng đơn trị liệu không đủ để giảm nhãn áp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng cho người lớn, kể cả người già

Liều dùng là mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 1 giọt Brizoton nhỏ vào túi kết mạc của mắt bị bệnh. Hấp thu toàn thân giảm đi nếu dùng chẹn mũi hoặc khép mí mắt, do vậy dẫn tới giảm tác dụng phụ toàn thân và tăng tác dụng tại chỗ (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Nếu quên 1 liều, tiếp tục điều trị với liều tiếp theo như liệu trình. Không được dùng nhiều hơn 1 giọt mỗi lần vào mắt bệnh, dùng ngày 2 lần.

Khi dùng Brizoton để thay thế cho một thuốc nhãn khoa điều trị glaucom khác, cần ngừng dùng thuốc kia trước, ngày hôm sau mới bắt đầu điều trị bằng Brizoton.

Bệnh nhân suy gan và thận

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành với thuốc nhỏ mắt Brizoton hoặc timolol 5mg/ml trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan hay suy thận mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Brizoton chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút) hoặc trên bệnh nhân nhiễm toan tăng clo huyết (xem “Chống chỉ định”). Vì brinzolamid và chất chuyển hóa chính của nó thải trừ chủ yếu qua thận nên Brizoton chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận nặng (xem “Chống chỉ định”).

Cần thận trọng khi dùng Brizoton cho bệnh nhân bị suy gan nặng (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Cách dùng

Chỉ dùng trong nhãn khoa.

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

Sau khi mở nắp, nếu vòng chống giả mạo bị lỏng thì phải bỏ đi trước khi dùng.

Để tránh nhiễm bẩn đầu nhỏ giọt và dung dịch, cần cẩn thận không chạm đầu nhỏ giọt vào mi mắt, vùng xung quanh hoặc các bề mặt khác. Hướng dẫn bệnh nhân đóng chặt nắp lọ khi không sử dụng.

Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc khác nhau phải dùng cách nhau ít nhất 5 phút. Mỡ tra mắt phải được dùng cuối cùng.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Brizoton trên trẻ em và thiếu niên từ 0 đến 18 tuổi chưa được xác định. Không có đủ dữ liệu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Mẫn cảm với các thuốc chẹn beta khác.
- Mẫn cảm với sulfonamid (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).
- Bệnh phản ứng đường hô hấp bao gồm cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nặng.
- Nhịp tim chậm xoang, hội chứng suy nút xoang, block nút xoang-nhĩ, block nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 không được kiểm soát bằng máy tạo nhịp tim, suy tim quá mức, sốc tim.
- Viêm mũi dị ứng nặng.
- Nhiễm toan tăng clo huyết (xem “Liều dùng và cách dùng”).
- Suy thận nặng.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Tác dụng toàn thân

Brinzolamid và timolol được hấp thu toàn thân. Do timolol là một thuốc chẹn beta-adrenergic nên có thể xảy ra các tác dụng phụ trên tim mạch, phổi và các tác dụng phụ khác cùng kiểu với các thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân khác. Tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ toàn thân sau khi nhỏ mắt thấp hơn tỷ lệ gặp phải khi dùng đường toàn thân. Để làm giảm hấp thu toàn thân, xem phần “Liều lượng và cách dùng”.

Có thể xảy ra phản ứng mẫn cảm thường gặp với các dẫn chất sulfonamid ở bệnh nhân nhỏ mắt Brizoton do nó được hấp thu toàn thân.

Rối loạn tim

Ở bệnh nhân bị bệnh tim mạch (như bệnh mạch vành tim, đau thắt ngực Prinzmetal và suy tim) và huyết áp thấp, cần đánh giá nghiêm túc việc điều trị bằng thuốc chẹn beta và có thể tính tới việc dùng thuốc khác. Bệnh nhân có bệnh tim mạch cần được theo dõi chặt các dấu hiệu nặng lên của bệnh và các phản ứng phụ.

Do ảnh hưởng tiêu cực đến thời gian dẫn truyền nên cần thận trọng và chỉ dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị bloc tim độ 1.

Rối loạn mạch

Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân rối loạn tuần hoàn ngoại vi nặng (tức là dạng nặng của bệnh Raynaud hoặc hội chứng Raynaud).

Cường tuyến giáp

Thuốc chẹn beta cũng có thể che giấu dấu hiệu của cường tuyến giáp.

Nhược cơ

Đã ghi nhận các thuốc chẹn beta-adrenergic có thể gây yếu cơ với một số triệu chứng của bệnh nhược cơ (như nhìn đôi, tật cận thị và suy nhược toàn thân).

Rối loạn hô hấp

Phản ứng hô hấp, bao gồm cả tử vong do co thắt phế quản ở bệnh nhân hen sau khi dùng một vài thuốc nhãn khoa chẹn beta đã được ghi nhận.

Thuốc nhỏ mắt Brizoton cần được sử dụng một cách thận trọng cho bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nhẹ/trung bình và chỉ được sử dụng khi lợi ích có thể mang lại vượt trội so với nguy cơ có thể gặp phải.

Hạ đường huyết/tiểu đường

Cần thận trọng khi dùng thuốc chẹn beta cho bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh tiểu đường không ổn định, vì thuốc chẹn beta có thể che giấu dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết cấp.

Rối loạn acid-base

Thuốc nhỏ mắt Brizoton có chứa brinzolamid, một sulfonamid. Các tác dụng phụ cùng loại xảy ra với các sulfonamid cũng có thể xảy ra khi dùng tại chỗ. Đã ghi nhận rối loạn acid-base xảy ra khi dùng thuốc ức chế carbonic anhydrase. Cần thận trọng khi dùng thuốc này cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận do có nguy cơ bị toan chuyển hóa. Cần dừng ngay thuốc nếu có dấu hiệu xảy ra phản ứng nghiêm trọng hoặc quá mẫn.

Sự tinh táo

Dùng các thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống có thể làm suy khả năng thực hiện các công việc cần sự tinh táo và/hoặc phối hợp thể chất. Thuốc nhỏ mắt Brizoton được hấp thu toàn thân nên việc này có thể xảy ra khi dùng tại chỗ.

Phản ứng sốc phản vệ

Trong khi dùng thuốc chẹn beta, bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng sốc phản vệ nặng với nhiều loại tác nhân có thể có phản ứng nặng hơn khi gặp lại các tác nhân này và không đáp ứng với liều adrenalin thông thường dùng để điều trị sốc phản vệ.

Bong màng mạch

Bong màng mạch đã được ghi nhận khi dùng thuốc lợi tiểu (ví dụ timolol, acetazolamid) sau khi lọc bè cơ.

Gây mê phẫu thuật

10/10
T.A.H

Các thuốc nhãn khoa chẹn beta có thể ức chế các tác dụng beta toàn thân tức là tác dụng của adrenalin. Phải thông báo cho người gây mê nếu bệnh nhân đang dùng timolol.

Điều trị đồng thời

Hiệu quả hạ áp suất nội nhãn hoặc các tác dụng đã biết của các thuốc chẹn beta toàn thân có thể tăng thêm khi cho bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta toàn thân dùng timolol. Cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng của các bệnh nhân này. Không nên dùng đồng thời 2 thuốc dùng tại chỗ đều là chẹn beta hoặc đều là ức chế carbonic anhydrase (xem phần “Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác”). Có khả năng tăng cường các tác dụng toàn thân đã biết của các thuốc ức chế carbonic anhydrase ở bệnh nhân đang uống thuốc ức chế carbonic anhydrase và nhỏ mắt Brizoton. Chưa có nghiên cứu về việc dùng đồng thời brinzolamid/timolol và thuốc uống ức chế carbonic anhydrase và khuyến cáo không nên dùng (xem phần “Tương tác với thuốc khác và các dạng tương tác khác”).

Tác dụng trên mắt

Kinh nghiệm điều trị bằng brinzolamid/timolol cho bệnh nhân bị tăng nhãn áp tróc vảy (pseudoexfoliative glaucoma) hoặc tăng nhãn áp sắc tố rất hạn chế. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này và cần theo dõi chặt áp suất nội nhãn.

Sau khi dùng thuốc, giảm áp suất nội nhãn sẽ kéo dài trong 5-7 ngày và có thể có tác dụng hồi cứu.

Brizoton chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân bị glaucom góc hẹp và không được khuyến cáo dùng cho các bệnh nhân này.

Các thuốc nhỏ mắt chẹn beta có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có bệnh giác mạc.

Chưa có nghiên cứu về vai trò của brinzolamid trên chức năng niêm mạc giác mạc ở bệnh nhân bị tổn thương giác mạc (đặc biệt ở bệnh nhân có số lượng tế bào nội mô thấp).

Đặc biệt, chưa nghiên cứu trên bệnh nhân mang kính áp tròng. Khi dùng brinzolamid/timolol cho các bệnh nhân này cần theo dõi chặt, vì các chất ức chế carbonic anhydrase có thể ảnh hưởng đến sự làm ướt giác mạc. Điều này dẫn tới hiệu ứng bù trừ và phù giác mạc, và mang kính áp tròng sẽ làm tăng nguy cơ với giác mạc. Cần theo dõi cẩn thận các bệnh nhân có tổn thương giác mạc như các bệnh nhân tiểu đường hoặc loạn dưỡng giác mạc.

Thuốc nhỏ mắt Brizoton có thể sử dụng khi đang mang kính áp tròng nhưng phải theo dõi cẩn thận (xem phần “Benzalkonium” dưới đây).

Benzalkonium clorid

Thuốc nhỏ mắt Brizoton có chứa benzalkonium clorid. Đã có báo cáo benzalkonium clorid gây kích ứng mắt. Benzalkonium được biết là làm mất màu kính áp tròng. Tránh tiếp xúc với kính áp tròng mềm. Bệnh nhân được hướng dẫn bỏ kính áp tròng trước khi nhỏ thuốc và đợi 15 phút sau khi thuốc thấm trước khi đặt kính trở lại.

Đã có báo cáo benzalkonium gây ra bệnh dày sừng thủng giác mạc và/hoặc bệnh dày sừng loét do nhiễm độc. Bệnh nhân cần được theo dõi khi phải dùng thường xuyên hoặc lâu dài.

Suy gan

Cần thận trọng khi dùng Brizoton cho bệnh nhân suy gan nặng.

TƯƠNG TÁC VỚI THUỐC KHÁC VÀ CÁC TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc nào được thực hiện với Brizoton.

Thuốc nhỏ mắt Brizoton chứa brinzolamid, một chất ức chế carbonic anhydrase, và nó được hấp thu vào cơ thể mặc dù là dùng tại chỗ. Khi uống các thuốc ức chế carbonic anhydrase đã thấy có rối loạn acid-base. Cần tính tới khả năng có tương tác này ở bệnh nhân dùng thuốc nhỏ mắt Brizoton.

Có khả năng có cộng hợp các tác dụng đã biết của các thuốc ức chế carbonic anhydrase ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế carbonic anhydrase đường uống và nhỏ mắt Brizoton, vì vậy không nên dùng đồng thời 2 loại thuốc này.

Brinzolamid bị chuyển hóa do tác động của isozym cytochrome P450, bao gồm CYP3A4 (chủ yếu), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9. Có khả năng các thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, clotrimazol, ritonavir và troleandomycin sẽ ức chế chuyển hóa bởi CYP3A4 của brinzolamid. Cần thận trọng nếu dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, sự tích lũy brinzolamid không giống như đường thải trừ chính là thải trừ qua thận. Brinzolamid không phải là chất ức chế isozym cytochrome P450.

Có khả năng có cộng hợp tác dụng làm tăng huyết áp và/hoặc chậm nhịp tim đáng kể khi dùng dịch nhỏ mắt chẹn beta được dùng đồng thời với uống hoặc tiêm tĩnh mạch các thuốc chẹn kênh calci (diltiazem), chẹn beta-adrenergic, chống loạn nhịp tim (bao gồm cả amiodaron), glycosid trợ tim nhóm digitalis, phó giao cảm, guanethidin và reserpin.

Các thuốc chẹn beta có thể làm giảm đáp ứng với adrenalin khi dùng điều trị phản ứng sốc phản vệ. Cần đặc biệt thận trọng khi dùng trên bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc sốc phản vệ (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Phản ứng tăng huyết áp khi dùng clonidin đột ngột có thể xảy ra khi dùng thuốc chẹn beta. Cần chú ý khi dùng đồng thời thuốc nhỏ mắt Brizoton với clonidin.

Đã ghi nhận các triệu chứng chẹn beta toàn thân (như giảm nhịp tim, trầm cảm) xảy ra khi dùng timolol đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6 (như quinidin, fluoxetin, paroxetin).

Cần thận trọng khi phối hợp với các thuốc này.

Các thuốc chẹn beta có thể làm mạnh thêm tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị tiểu đường. Các thuốc chẹn beta có thể che giấu các dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết (xem “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng”).

Thỉnh thoảng đã ghi nhận hiện tượng giãn đồng tử khi dùng đồng thời thuốc nhỏ mắt chẹn beta và adrenalin (epinephrin).

Tương kỵ:

Do chưa có các nghiên cứu về tính tương thích, sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác.

DÙNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ TRONG THỜI KỲ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có đủ dữ liệu về sử dụng thuốc tra mắt brinzolamid và timolol cho phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy sau khi dùng brinzolamid đường toàn thân có xuất hiện độc tính trên sinh sản (xem “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”). Không nên dùng thuốc nhỏ mắt Brizoton trong thời gian mang thai. Để làm giảm hấp thu toàn thân, xem phần “Liều lượng và cách dùng”. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy thuốc chẹn beta dùng đường uống không gây quái thai nhưng có nguy cơ làm chậm phát triển thai trong tử cung. Thêm vào đó, đã ghi nhận được các dấu hiệu và triệu chứng chẹn beta (như nhịp tim chậm, hạ huyết áp, hạ đường huyết và suy hô hấp) ở động vật mới sinh nếu thuốc chẹn beta được dùng cho mẹ cho tới khi sinh. Nếu thuốc nhỏ mắt Brizoton được dùng cho tới khi sinh, cần theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh trong những ngày đầu mới ra đời.

==
A
P
AI
HÀ
CI
==

Rối loạn hệ máu và bạch cầu	Ít gặp	Giảm số lượng tế bào bạch cầu ¹
	Không rõ	Giảm số lượng hồng cầu ³ , tăng clo huyết ³
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không rõ	Sốc phản vệ ^{1,2} , phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm phù mạch ² , ban đỏ ² tại chỗ và toàn thân, mẫn cảm ¹ , mày đay ² , ngứa ² .
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	Hạ đường huyết ²
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp	Mất ngủ ¹
	Không rõ	Trầm cảm ¹ , mất trí nhớ ² , thờ ơ ³ , tâm trạng chán nản ³ , giảm ham muốn tình dục ³ , ác mộng ^{2,3} , lo lắng ³ .
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Rối loạn tiêu hóa ¹
	Không rõ	Thiếu máu não ² , tai biến mạch não ² , ngất ² , tăng dấu hiệu về triệu chứng của bệnh nhược cơ nặng ² , buồn ngủ ³ , rối loạn chức năng vận động ³ , mất trí nhớ ³ , suy giảm trí nhớ ³ , loạn cảm ^{2,3} , run ³ , giảm cảm giác ³ , giật mình ³ , chóng mặt ^{1,2} , nhức đầu ¹
Rối loạn mắt	Thường gặp	Thùng giác mạc ¹ , mờ mắt ¹ , đau mắt ¹ , kích ứng mắt ¹
	Ít gặp	Viêm giác mạc ^{1,2,3} , khô mắt ¹ , giác mạc bị nhuộm màu ¹ , chảy nước mắt ¹ , ngứa mắt ^{1,3} , cảm giác có dị vật trong mắt ¹ , xung huyết mắt ¹ , xung huyết kết mạc ¹
	Hiếm gặp	Xói mòn giác mạc ¹ , lóa tiền phòng ¹ , sợ ánh sáng ¹ , tăng chảy nước mắt ¹ , ban đỏ mí mắt ¹ , đóng vảy mí mắt ¹ .
	Không rõ	Tăng tỉ lệ tế bào hình nón/đĩa của thần kinh thị giác ³ , bong màng mạch sau phẫu thuật lọc ² (xem "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng"), bệnh dày sừng ³ , khiếm khuyết, rối loạn biểu mô giác mạc ³ , tăng nhãn áp ³ , cận mắt ³ , phù giác mạc ³ , giảm độ nhạy giác mạc ² , viêm kết mạc ³ , nhìn đôi ³ , giảm thị lực ^{2,3} , mộng thịt ³ , khó chịu ở mắt ³ , dị ứng mắt ³ , rối loạn thị giác ³ , phù nề mí mắt ¹
Rối loạn tai và mê đạo	Không rõ	Chóng mặt ³ , ù tai ³
Rối loạn tim	Thường gặp	Giảm nhịp tim ¹
	Không rõ	Ngừng tim ² , suy tim ² , suy tim xung huyết ² , bloc nhĩ thất ² , suy hô hấp – tuần hoàn ³ , đau thắt ngực ³ , nhịp tim chậm ^{2,3} , nhịp tim bất thường ³ , loạn nhịp tim ^{2,3} , đánh trống ngực ^{2,3} , nhịp tim nhanh ³ , tăng nhịp tim ³ , đau ngực ² , phù ²
Rối loạn vận mạch	Ít gặp	Hạ huyết áp ¹
	Không rõ	Huyết áp thấp ² , cao huyết áp ³ , tăng huyết áp ¹ , hiện tượng Raynaud ² , lạnh tứ chi ²
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp	Ho ¹
	Hiếm gặp	Đau hầu họng ¹ , sổ mũi ¹

11/11/2018

tại chỗ thấp hơn khi dùng thuốc đường toàn thân. Để làm giảm hấp thu toàn thân, xem phần “Liều lượng và cách dùng”.

Các phản ứng phụ sau đã được báo cáo trong khi dùng trị liệu timolol toàn thân: phù phổi, giảm vận động, tăng tiết nước bọt, viêm da tróc vảy, giảm tập trung, khó đi tiểu, tăng đường huyết, thờ khờ khờ, ban xuất huyết giảm tiểu cầu không đặc hiệu.

Báo cáo nghi ngờ tác dụng phụ

Báo cáo nghi ngờ tác dụng phụ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Chuyên gia chăm sóc sức khỏe phải báo cáo bất cứ tác dụng phụ nghi ngờ nào về hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU

Trong trường hợp uống nhầm, triệu chứng quá liều thuốc chẹn beta có thể gồm nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy tim và co thắt phế quản.

Nếu xảy ra quá liều với thuốc nhỏ mắt Brizoton, cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Do brinzolamid, có thể xảy ra mất cân bằng điện giải, phát triển tình trạng toan huyết, và có thể ảnh hưởng đến thần kinh trung ương. Hàm lượng các chất điện giải trong huyết thanh (đặc biệt là kali) và pH máu cần được theo dõi. Các nghiên cứu cho thấy không dễ dàng thẩm tách được timolol.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm trị liệu

Thuốc nhãn khoa. Thuốc chống tăng nhãn áp và tương tự. Thuốc chẹn beta. ATC code: S01ED51.

Cơ chế tác dụng

Thuốc nhỏ mắt brizoton chứa 2 hoạt chất: brinzolamid và timolol maleat. Mỗi thành phần này đều làm giảm sự tăng áp suất nội nhãn (IOP) bằng cách làm giảm tiết thủy dịch nhưng với các cơ chế khác nhau. Phối hợp 2 thành phần này làm giảm IOP mạnh hơn so với dùng riêng từng thành phần. Brinzolamid là một chất ức chế carbonic anhydrase II (CA-II), một isoenzym chiếm ưu thế trong mắt. Ức chế carbonic anhydrase trong quá trình thể mi của mắt làm giảm tiết thủy dịch, có lẽ là do làm chậm sự tạo thành ion carbonat nên giảm vận chuyển natri và nước.

Timolol là một thuốc chẹn thụ thể adrenergic beta không chọn lọc, không có tác dụng giống thần kinh giao cảm nội tại đáng kể, làm suy yếu cơ tim trực tiếp, hoặc tác dụng ổn định màng. Các nghiên cứu chụp cắt lớp và đo quang huỳnh quang ở người cho thấy tác dụng chủ yếu của nó có liên quan đến việc giảm sự hình thành thủy dịch và tăng nhẹ lượng dịch chảy ra ngoài.

Hiệu quả dược lực

Hiệu quả lâm sàng

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân bị glaucoma góc mở hoặc tăng huyết áp mắt (là những người - theo ý kiến của người giám sát - có thể có lợi khi điều trị phối hợp), và những người có IOP cơ bản trung bình từ 25-27 mmHg, brinzolamid/timolol ngày 2 lần cho hiệu quả giảm IOP trung bình nhiều hơn từ 7 đến 9 mmHg. Hiệu quả làm giảm IOP trung bình của brinzolamid/timolol cũng không thua kém so với dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Trong một nghiên cứu lâm sàng khác trên bệnh nhân glaucoma góc mở hay tăng áp mắt có IOP cơ bản trung bình từ 25 đến 27 mmHg, hiệu quả giảm thêm IOP trung bình của

11/11
10/11
11/11

brinzolamid/timolol ngày 2 lần là 7 – 9 mmHg, và giảm thêm 3 mmHg so với brinzolamid 10mg/ml ngày 2 lần và 2 mmHg so với timolol 5 mg/ml ngày 2 lần. Nghiên cứu cho thấy IOP trung bình giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với cả brinzolamid và timolol.

Trong cả 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sự khó chịu ở mắt khi nhỏ brinzolamid/timolol thấp hơn đáng kể so với dorzolamid 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Khi nhỏ mắt, brinzolamid và timolol được hấp thu qua giác mạc vào tuần hoàn chung. Trong một nghiên cứu dược động học, người khỏe được uống brinzolamid (1 mg) ngày 2 lần trong 2 tuần để rút ngắn thời gian đạt đến tình trạng ổn định trước khi bắt đầu dùng brinzolamid/timolol. Sau khi dùng liều brinzolamid/timolol ngày 2 lần trong 13 tuần, nồng độ brinzolamid trong tế bào hồng cầu ở tuần thứ 4, 10 và 15 lần lượt là $18,8 \pm 3,29 \mu\text{M}$, $18,1 \pm 2,68 \mu\text{M}$ và $18,4 \pm 3,01 \mu\text{M}$ chứng tỏ rằng đã giữ được nồng độ brinzolamid ở trạng thái ổn định trong hồng cầu.

Ở trạng thái ổn định sau khi dùng brinzolamid/timolol, C_{max} và $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ trung bình trong huyết tương của timolol (C_{max} : $0,824 \pm 0,453 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $4,71 \pm 4,29 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$) thấp hơn 27 và 28% so với dùng timolol 5 mg/ml (C_{max} : $1,13 \pm 0,494 \text{ ng/ml}$; $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$: $6,58 \pm 3,18 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). Nồng độ timolol toàn thân thấp hơn khi dùng brinzolamid/timolol không có liên quan về mặt lâm sàng. Sau khi dùng brinzolamid/timolol, C_{max} trung bình đạt được vào thời điểm $0,79 \pm 0,4$ giờ.

Phân bố

Brinzolamid gắn với protein huyết tương ở mức trung bình (khoảng 60%). Brinzolamid bị cô lập trong hồng cầu do nó có ái lực cao với CA-II và ái lực thấp hơn với CA-I. Chất chuyển hóa N-desethyl của nó cũng tích lũy trong hồng cầu do gắn chủ yếu vào CA-I. Ái lực của brinzolamid và chất chuyển hóa với hồng cầu và mô CA dẫn đến nồng độ chất trong huyết tương thấp.

Dữ liệu phân bố trong mô mắt thô cho thấy rằng có thể đo được timolol trong thủy dịch tới 48 giờ sau khi nhỏ brinzolamid/timolol. Ở trạng thái ổn định, có thể xác định được timolol trong huyết tương người sau khi dùng brinzolamid/timolol tới 12 giờ.

Chuyển hóa

Đường chuyển hóa của brinzolamid bao gồm N-dealkyl hóa, O-dealkyl hóa và oxy hóa mạch nhánh N-propyl. N-desethyl brinzolamid là chất chuyển hóa chính của brinzolamid trong cơ thể người. Chất này cũng gắn với CA-I khi có mặt brinzolamid và tích lũy trong hồng cầu. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy chuyển hóa của brinzolamid chủ yếu dưới tác động của CYP3A4 cũng như là ít nhất 4 isoenzym khác (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 và CYP2C9).

Timolol bị chuyển hóa qua 2 con đường. Một đường tạo ra mạch nhánh ethanolamin trên vòng thiadiazol và đường kia tạo mạch nhánh ethanolic trên nitơ của vòng morpholin và một nhánh tương tự với một nhóm carbonyl liền kề với nitơ. Chuyển hóa của timolol chủ yếu được xúc tác bởi CYP2D6.

Thải trừ

Brinzolamid được thải trừ chủ yếu qua bài tiết ở thận (khoảng 60%). Khoảng 20% liều được thải ra nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa. Brinzolamid và N-desethyl brinzolamid là các chất ban đầu được tìm thấy trong nước tiểu cùng với vết (<1%) của các chất chuyển hóa khác là N-desmethoxypropyl và O-desmethyl.

Timolol và chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết ở thận. Khoảng 20% liều timolol được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và phần còn lại được bài tiết dạng chất chuyển hóa.

Nửa đời huyết tương $t_{1/2}$ của timolol là 4,8 giờ sau khi dùng brinzolamid/timolol.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Brinzolamid

Dữ liệu ngoài lâm sàng không cho thấy có nguy hại gì đặc biệt cho người trên cơ sở các nghiên cứu thông thường về độ an toàn dược lý học, độc tính của liều nhắc lại, độc tính trên di truyền và khả năng gây ung thư của brinzolamid. Các nghiên cứu phát triển về độc tính trên thỏ với liều uống brinzolamid lên tới 6 mg/kg/ngày (gấp 214 lần liều khuyến cáo dùng trong lâm sàng là 28 μ g/kg/ngày) cho thấy không ảnh hưởng đến sự phát triển của bào thai mặc dù có độc tính đáng kể với mẹ. Nghiên cứu tương tự trên chuột cống cho thấy có sự giảm nhẹ quá trình xương hóa xương sọ và xương ức của bào thai của chuột mẹ nhận brinzolamid với liều 18 mg/kg/ngày (642 lần so với liều khuyến cáo lâm sàng), nhưng không xảy ra với liều 6 mg/kg/ngày. Hiện tượng này xảy ra ở liều gây toan chuyển hóa làm giảm lượng cân tăng lên của chuột mẹ và giảm khối lượng bào thai. Đã quan sát được trên chuột con, sự giảm khối lượng bào thai có liên quan đến liều dùng brinzolamid dạng uống của chuột mẹ rải từ mức độ thấp (khoảng 5 – 6%) ở liều 2 mg/kg/ngày đến gần 14% ở liều 18 mg/kg/ngày. Trong thời kỳ cho con bú, liều không gây ảnh hưởng đến chuột sơ sinh là 5 mg/kg/ngày.

Timolol

Dữ liệu ngoài lâm sàng không cho thấy có nguy hại gì đặc biệt cho người trên cơ sở các nghiên cứu thông thường về độ an toàn dược lý học, độc tính của liều nhắc lại, độc tính trên di truyền và khả năng gây ung thư của timolol. Các nghiên cứu về độc tính của timolol trên sự sinh sản cho thấy có sự chậm phát triển bào thai ở chuột cống mà không có tác dụng phụ đối với sự phát triển của chuột con sau khi sinh ra (ở liều 50 mg/kg/ngày hoặc 3500 lần liều khuyến cáo là 14 μ g/kg/ngày) và tăng sự thay đổi của bào thai ở thỏ (liều 90 mg/kg/ngày hoặc 6400 lần liều hàng ngày dùng trên lâm sàng).

HẠN SỬ DỤNG

2 năm.

Lọ thuốc sau khi mở được dùng trong vòng 28 ngày.

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

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì gốc dưới 30°C.

Đề xa tầm tay trẻ em.

ĐÓNG GÓI

Lọ 5 ml. Hộp carton 1 lọ.

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn nhà sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

JSC "Farmak"

74, Kyrilivska str., Kyiv, Ukraine, 04080.