## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

**1. TÊN THUỐC: COMBIGAN™**

**2. THÀNH PHẦN CẤU TẠO CỦA THUỐC**

Mỗi mL chứa:

*Hoạt chất*: Brimonidin tartrat 2,0 mg và timolol maleat 6,8 mg (tương đương với 5 mg timolol).

*Tá dược*: Benzalkonium clorid, natri phosphat monobasic monohydrat, natri phosphat dibasic heptahydrat, acid hydrocloric hoặc natri hydroxid để điều chỉnh pH, nước tinh khiết.

**3. DẠNG BÀO CHẾ**

Dung dịch nhỏ mắt

**4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC**

*4.1. Các đặc tính dược lực học:*

Nhóm dược học-điều trị: Dạng phối hợp dùng trong nhãn khoa giữa chế phẩm điều trị glaucoma và co đồng tử – thuốc chẹn beta-timolol

Mã ATC: S01ED 51

*Cơ chế tác dụng*

COMBIGAN™ gồm có 2 hoạt chất: brimonidin tartrat và timolol maleat. Hai thành phần này làm giảm sự tăng áp suất nội nhãn (IOP) bằng cơ chế tác dụng bổ sung và tác dụng kết hợp dẫn đến giảm áp suất nội nhãn hơn nữa so với khi dùng đơn thuần một trong hai thành phần này. COMBIGAN™ có khởi phát tác dụng nhanh. Brimonidin tartrat là một chất chủ vận thụ thể adrenergic alpha-2 chọn lọc gấp 1000 lần đối với thụ thể adrenalin alpha-1. Tính chọn lọc này dẫn đến không làm giãn đồng tử và không làm co mạch ở các vi mạch liên quan với ghép vông mạc ở người.

Brimonidin tartrat được cho là làm giảm áp suất nội nhãn (IOP) bằng cách ức chế dòng thủy dịch chảy vào và làm tăng dòng thủy dịch thoát ra qua màng mạch nho-củng mạc.

Timolol là một thuốc chẹn thụ thể adrenergic beta, và 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 gây tê tại chỗ (ổn định màng). Timolol làm giảm áp suất nội nhãn bằng cách làm giảm sự tạo thành thủy dịch. Cơ chế chính xác của tác dụng này chưa được xác định rõ nhưng có thể là do ức chế sự tăng tổng hợp AMP vòng do sự kích thích beta-adrenergic nội sinh

*4.2. Các đặc tính dược động học:*

*COMBIGAN™*

Nồng độ brimonidin và timolol trong huyết tương đã được xác định trong một nghiên cứu chéo so sánh đơn trị liệu với điều trị COMBIGAN™ ở những người khỏe mạnh. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) đối với brimonidin hoặc timolol giữa COMBIGAN™ và các đơn trị liệu tương ứng.

Trị số nồng độ cao nhất trong huyết tương ($C_{max}$) trung bình đối với brimonidin và timolol sau khi dùng COMBIGAN™ là 0,0327 ng/mL đối với brimonidin và 0,406 ng/mL đối với timolol.

*Brimonidin*

Sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt 0,2% ở người, nồng độ brimonidin trong huyết tương thấp. Brimonidin không được chuyển hóa mạnh ở mắt người và sự gắn với protein huyết tương người khoảng 29%. Thời gian bán hủy biểu kiến trung bình trong toàn hoàn toàn thân khoảng 3 giờ sau khi dùng tại chỗ ở người. Sau khi dùng đường uống ở người, brimonidin được hấp thu tốt và được đào thải nhanh. Phần lớn liều dùng (khoảng 74% liều dùng) được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa trong nước tiểu trong vòng 5 ngày, một lượng nhỏ liều dùng được bài tiết dưới dạng thuốc ban đầu trong nước tiểu. Trong các nghiên cứu *in vitro* dùng gan động vật và gan người, cho thấy là sự chuyển hóa phần lớn được thực hiện bởi aldehyd oxidase và cytochrom P450. Vì vậy, sự đào thải toàn thân dường như chủ yếu là qua sự chuyển hóa ở gan. Brimonidin gắn mạnh với melanin và có thể phục hồi trong mô mắt mà không có bất kỳ tác dụng nào không thuận lợi. Sự tích lũy brimonidin không xảy ra khi không có melanin.

Bimonidin không được chuyển hóa ở mức độ cao trong mắt người.

*Timolol*

Sau khi dùng dung dịch nhỏ mắt 0,5% ở người đã phẫu thuật đục thủy tinh thể, nồng độ đỉnh của timolol là 898 ng/mL trong thủy dịch sau khi nhỏ 1 giờ. Một phần của liều này được hấp thu toàn thân và được chuyển hóa mạnh ở gan. Thời gian bán thải biểu kiến của timolol trong huyết tương là 4 giờ. Timolol được chuyển hóa một phần ở gan, timolol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua thận. Timolol không gắn mạnh với protein huyết tương

**5. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Lọ polyethylene màu trắng tỷ trọng thấp với nắp vặn bằng polystyrene. Mỗi lọ chứa thể tích 5 mL.

Hộp 1 lọ 5 mL.

**6. CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

*6.1. Chỉ định*

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

*6.2. Liều dùng và cách dùng*

**Thuốc nhỏ mắt**

*Liều khuyến cáo ở người lớn (kể cả người cao tuổi)*

Liều khuyến cáo là một giọt COMBIGAN™ nhỏ vào mắt bệnh 2 lần/ngày cách nhau khoảng 12 giờ. Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc khác nhau phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.

Cũng như bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để làm giảm khả năng hấp thu toàn thân, nên ấn vào túi lệ ở góc mắt giữa (bít điểm lệ) trong 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ mỗi giọt.

*Sử dụng trong suy thận và suy gan*

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân này.

*Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên*

Không được dùng COMBIGAN™ cho trẻ sơ sinh (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và phần QUÁ LIỀU).

Độ an toàn và hiệu quả của COMBIGAN™ ở trẻ em và thiếu niên chưa được xác định, vì vậy không khuyên dùng thuốc này cho trẻ em và thiếu niên.

Để tránh nhiễm bẩn mắt hoặc thuốc nhỏ mắt, không để đầu nhỏ giọt chạm vào bất kỳ bề mặt nào.

*6.3. Chống chỉ định*

- Bệnh đường hô hấp tái hoạt động bao gồm hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.
- Nhịp tim chậm xoang, hội chứng suy nút xoang, bloc nút xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 không được kiểm soát bằng một máy tạo nhịp tim (pace-maker), suy tim rõ, sốc do tim
- Sử dụng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (trẻ em dưới 2 tuổi, xem phần SỬ DỤNG Ở TRẺ EM).
- Bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm ảnh hưởng đến sự dẫn truyền noradrenergic (ví dụ thuốc chống trầm cảm 3 vòng và mianserin).
- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

**7. CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

*7.1. Cảnh báo và thận trọng*

Giống như các thuốc về mắt khác dùng tại chỗ, các hoạt chất (brimonidin tartrat và timolol) trong COMBIGAN™ có thể được hấp thu toàn thân. Chưa ghi nhận sự tăng hấp thu toàn thân của các hoạt chất riêng lẻ.

Một vài bệnh nhân có phản ứng dạng dị ứng mắt (viêm kết mạc dị ứng và viêm bờ mi dị ứng) với COMBIGAN™ trong các thử nghiệm lâm sàng. Viêm kết mạc dị ứng được ghi nhận ở 5,2% bệnh nhân. Khởi phát là điển hình từ 3-9 tháng đầu đến tỷ lệ ngừng điều trị toàn bộ là 3,1%.

Viêm bờ mi dị ứng ít được báo cáo (<1%). Nếu có phản ứng dị ứng, phải ngừng điều trị bằng COMBIGAN™.

Do thành phần có hoạt tính beta-adrenergic là của timolol, có thể xảy ra các dạng phản ứng phụ tương tự về tim mạch và hô hấp như đã gặp khi dùng các thuốc chẹn beta đường toàn thân.

Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng hoặc không ổn định và không được kiểm soát (ví dụ bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal và suy tim) và hạ huyết áp.

Cần kiểm tra đầy đủ tình trạng suy tim trước khi bắt đầu điều trị. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nặng phải được kiểm tra các dấu hiệu của suy tim và nhịp mạch. Do tác dụng bất lợi đối với thời gian dẫn truyền, các thuốc chẹn beta chỉ nên được sử dụng với sự thận trọng cho bệnh nhân bị bloc tim độ 1. Các phản ứng về tim và hô hấp, kể cả tử vong do co thắt phế quản ở những bệnh nhân bị hen và trường hợp hiếm là tử vong liên quan với suy tim đã được ghi nhận sau khi dùng timolol maleat.

Các thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp khi dùng kết hợp với thuốc gây mê. Phải thông báo cho bác sĩ gây mê biết nếu bệnh nhân đang dùng COMBIGAN™.

Nói chung, bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nhẹ hoặc trung bình không nên sử dụng sản phẩm chứa thuốc chẹn beta, bao gồm COMBIGAN™; tuy nhiên, nếu COMBIGAN™ được cho là cần thiết ở những bệnh nhân này, cần thận trọng khi sử dụng

Các thuốc chẹn beta cũng có thể che lấp các dấu hiệu cường giáp và làm xấu đi cơn đau thắt ngực Prinzmetal, các rối loạn tuần hoàn ngoại vi và trung ương nặng và hạ huyết áp.

Các thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị bệnh giác mạc.

Nên thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân do khả năng có tác dụng cộng thêm đối với sự chẹn beta toàn thân. Cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng của những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng hai thuốc chẹn beta-adrenergic dùng tại chỗ.

Phải thận trọng khi dùng COMBIGAN™ ở những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa và bệnh u tế bào ưa crôm chưa được điều trị.

Các thuốc chẹn beta-adregergic nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân bị đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định), vì các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp. Các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp có thể bị che giấu, đặc biệt là nhịp tim nhanh, đánh trống ngực và ra mồ hôi.

Nên thận trọng khi dùng COMBIGAN™ ở bệnh nhân bị viêm mạch tạo huyết khối nghẽn. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud).

Trong khi đang dùng các thuốc chẹn beta, bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử có phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng có thể phản ứng mạnh hơn khi tiếp xúc lặp lại với chất gây dị ứng như vậy. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều adrenalin thường dùng để điều trị phản ứng phản vệ

Cũng như các thuốc chẹn beta dùng toàn thân, nếu việc ngừng điều trị là cần thiết ở những bệnh nhân bị bệnh tim do mạch vành, nên rút lui điều trị từ từ để tránh rối loạn nhịp, nhồi máu cơ tim hoặc đột tử.

Đã có báo cáo về bong hắc mạc sau thủ thuật lọc khi dùng liệu pháp chất ức chế dạng nước (ví dụ như timolol, acetazolamid).

Chất bảo quản benzalkonium clorid trong COMBIGAN™ có thể gây kích ứng mắt. Cần hướng dẫn những bệnh nhân mang kính sát tròng mềm (ưa nước) tháo kính sát tròng ra trước khi dùng và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ COMBIGAN™ trước khi mang kính trở lại. Benzalkonium clorid đã được biết là được hấp thu và làm đổi màu kính sát tròng mềm. Tránh tiếp xúc với kính sát tròng mềm. Cần hướng dẫn bệnh nhân tránh để đầu lọ thuốc chạm vào mắt hoặc cấu trúc xung quanh để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt.

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị glaucoma góc đóng

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu 3 tháng, pha 3 ở trẻ em (từ 2-7 tuổi) bị glaucoma không được kiểm soát đầy đủ bằng thuốc chẹn beta, việc sử dụng dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2% đã dẫn đến một tỷ lệ buồn ngủ cao và dữ dội ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên, đặc biệt là những trẻ cân nặng ≤ 20 kg (xem phần SỬ DỤNG Ở TRẺ EM).

Phản ứng quá mẫn chậm ở mắt đã được báo cáo với dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2%, một số trường hợp được báo cáo có liên quan với sự tăng áp lực nội nhãn.

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

*7.2. Phụ nữ có thai và cho con bú*

**Phụ nữ có thai**

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với COMBIGAN™ ở phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không phải luôn luôn dự đoán đáp ứng trên người, chỉ nên sử dụng COMBIGAN™ trong khi mang thai nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

*Brimonidin tartrat*

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng khi dùng cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy độc tính về sinh sản khi dùng liều cao gây độc cho vật mẹ.

*Timolol*

Các nghiên cứu về dịch tễ học chưa phát hiện tác dụng gây dị dạng nhưng đã cho thấy nguy cơ chậm phát triển trong tử cung khi các thuốc chẹn beta được dùng đường uống.

Ngoài ra, các dấu hiệu và triệu chứng về chẹn beta (ví dụ nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy hô hấp cấp và hạ đường huyết) đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh khi thuốc chẹn beta được dùng cho đến khi sinh. Nếu COMBIGAN™ được dùng cho đến khi sinh, phải theo dõi kỹ trẻ sơ sinh trong suốt những ngày đầu đời. Các nghiên cứu ở động vật với timolol đã cho thấy độc tính về sinh sản ở các liều cao hơn đáng kể so với khi dùng trong thực tiễn lâm sàng.

Không nên dùng COMBIGAN™ trong khi có thai trừ khi thật sự cần thiết.

**Phụ nữ cho con bú**

Timolol được bài tiết vào sữa người. Chưa rõ có phải brimonidin được bài tiết vào sữa người hay không nhưng nó được bài tiết vào sữa của chuột đang cho con bú. Vì khả năng có các phản ứng bất lợi nghiêm trọng do timolol hoặc brimonidin tartrat ở trẻ bú mẹ, cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Không nên dùng COMBIGAN™ ở phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

*7.3. Sử dụng ở trẻ em*

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với COMBIGAN™ ở trẻ em (dưới 18 tuổi). Trong một nghiên cứu 3 tháng, pha 3 ở trẻ em (từ 2-7 tuổi) bị glaucoma không được kiểm soát đầy đủ bằng thuốc chẹn beta, đã có báo cáo một tỷ lệ cao về buồn ngủ (55%) khi dùng dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2% như là điều trị bổ trợ cho thuốc chẹn beta dùng tại chỗ. Buồn ngủ dữ dội ở 8% trẻ em và dẫn đến ngừng điều trị ở 13% trẻ em. Tỷ lệ buồn ngủ giảm theo tuổi tăng lên, ít nhất là trong nhóm 7 tuổi (25%), nhưng bị ảnh hưởng nhiều hơn bởi cân nặng, xảy ra thường xuyên hơn ở trẻ em cân nặng ≤ 20 kg (63%) so với những người có trọng lượng > 20 kg (25%).

Trong giám sát hậu mãi, đã có báo cáo ngừng thở, nhịp tim chậm, hôn mê, hạ huyết áp, giảm thân nhiệt, giảm trương lực, ngủ lịm, xanh xao, suy hô hấp và buồn ngủ ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em được điều trị bằng brimonidin do glaucoma bẩm sinh hoặc do vô ý uống phải (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

*7.4. Sử dụng ở người cao tuổi*

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

*7.5. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc*

Cũng như với các thuốc tương tự khác, COMBIGAN™ có thể gây ra mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ ở một số bệnh nhân. COMBIGAN™ có thể gây nhìn mờ thoáng qua, rối loạn thị giác, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ là những tình trạng có thể gây suy giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Những bệnh nhân tham gia vào các hoạt động như lái xe và vận hành máy móc nên được cảnh báo về khả năng giảm sự tỉnh táo tinh thần. Bệnh nhân nên chờ cho đến khi hết các triệu chứng này trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

**8. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC**

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

Mặc dù các nghiên cứu về tương tác thuốc đặc hiệu chưa được thực hiện với COMBIGAN™, cần xem xét khả năng trên lý thuyết về tác dụng phụ trợ hoặc làm mạnh thêm các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (rượu, barbiturat, thuốc phiện, thuốc an thần hoặc thuốc gây mê).

Có khả năng có tác dụng phụ trợ dẫn đến hạ huyết áp, và /hoặc nhịp tim chậm rõ rệt khi thuốc nhỏ mắt chẹn beta được dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci dùng đường uống, guanethidin, hoặc thuốc chẹn beta, thuốc chống loạn nhịp (bao gồm amiodaron), các glycosid digitalis, các thuốc giống thần kinh phó giao cảm và thuốc hạ huyết áp khác. Sau khi dùng brimonidin, rất hiếm trường hợp hạ huyết áp (<1/10.000) được ghi nhận. Vì vậy nên thận trọng khi dùng COMBIGAN™ với các thuốc trị tăng huyết áp dùng đường toàn thân.

Mặc dù timolol ít tác dụng hoặc không ảnh hưởng đến trên kích thước của đồng tử, thỉnh thoảng đã ghi nhận có giãn đồng tử khi timolol được dùng với các thuốc làm giãn đồng tử như adrenalin.

Các thuốc chẹn beta có thể làm tăng tác dụng làm hạ đường huyết của các thuốc chống đái tháo đường. Các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Phản ứng gây tăng huyết áp khi ngừng dùng clonidin đột ngột có thể được làm mạnh lên khi đang dùng các thuốc chẹn beta.

Đã ghi nhận tác dụng chẹn beta toàn thân được làm mạnh lên (ví dụ nhịp tim chậm, trầm cảm) trong khi điều trị kết hợp thuốc ức chế CYP2D6 [ví dụ quinidin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI)] với timolol, có thể là do quinidin ức chế sự chuyển hóa của timolol qua enzym P450 là CYP2D6. Dùng đồng thời một thuốc chẹn beta với thuốc gây mê có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG), vì vậy phải thông báo cho bác sĩ gây mê biết nếu bệnh nhân đang dùng COMBIGAN™. Phải thận trọng nếu COMBIGAN™ được dùng đồng thời với thuốc cản quang có iod hoặc lidocain dùng đường tĩnh mạch.

Cimetidin, hydralazin và rượu có thể làm tăng nồng độ timolol trong huyết tương.

Thuốc chống trầm cảm 3 vòng đã được báo cáo làm giảm tác dụng hạ huyết áp của clonidin dùng toàn thân. Chưa rõ liệu việc sử dụng đồng thời các thuốc này với COMBIGAN™ ở người có thể dẫn đến can thiệp vào tác dụng làm giảm áp suất nội nhãn hay không.

Chưa có dữ liệu về mức catecholamin trong tuần hoàn sau khi dùng COMBIGAN™. Tuy nhiên, cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống trầm cảm 3 vòng có thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa và thu nhận các amin trong tuần hoàn, ví dụ như clorpromazin, methylphenidat, reserpin.

Nên thận trọng khi bắt đầu dùng đồng thời (hoặc thay đổi liệu dùng) một thuốc dùng đường toàn thân (bất kể dạng bào chế) có thể tương tác với các chất chủ vận α-adrenergic hoặc ngăn cản hoạt động của chúng tức là các chất chủ vận hoặc chất đối kháng thụ thể adrenergic (ví dụ như isoprenalin, prazosin).

Mặc dù các nghiên cứu về tương tác thuốc đặc hiệu chưa được thực hiện với COMBIGAN™, cần xem xét khả năng trên lý thuyết về tác dụng hạ áp suất nội nhãn thêm khi dùng với prostamid, prostaglandin, thuốc ức chế carbonic anhydrase và pilocarpin.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất ức chế MAO (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Những bệnh nhân đang điều trị chất ức chế MAO phải chờ 14 ngày sau khi ngừng thuốc trước khi bắt đầu điều trị bằng COMBIGAN™.

Cần theo dõi những bệnh nhân đang dùng một thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân (ví dụ đường uống hoặc thiêm tĩnh mạch) và COMBIGAN™ về khả năng có tác dụng cộng thêm về sự chẹn beta, trên cả huyết áp toàn thân và áp suất nội nhãn

**Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản**

Các dữ liệu về độ an toàn ở mắt và toàn thân đối với các thành phần riêng lẻ đã được xác định rõ. Các dữ liệu tiền lâm sàng không phát hiện nguy cơ nào đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu thường quy đối với các thành phần riêng lẻ về dược lý an toàn, độc tính liều nhắc lại, độc tính gen, và các nghiên cứu về tính gây ung thư. Các nghiên cứu thêm về độc tính liều nhắc lại đối với mắt khi dùng COMBIGAN™ không cho thấy nguy cơ nào đặc biệt đối với người.

*Brimonidin*

Brimonidin tartrat không gây ra bất kỳ tác dụng gây quái thai nào ở động vật, nhưng đã làm sẩy thai ở thỏ khi dùng liều gấp khoảng 37 lần so với khi điều trị ở người và giảm phát triển sau khi sinh ở chuột cống khi dùng liều gấp khoảng 134 lần so với khi điều trị ở người.

*Timolol*

Trong các nghiên cứu ở động vật, đã ghi nhận cắt thuốc chẹn beta làm giảm lưu lượng máu qua rốn, giảm tăng trưởng thai, chậm cốt hóa và tăng tử vong thai và sau sinh, nhưng không gây quái thai.

71803VD10

ALLERGAN

Rx Thuốc bán theo đơn

# COMBIGAN™ Dung dịch nhỏ mắt

Brimonidin tartrat 2 mg/mL và timolol 5 mg/mL

Với timolol, đã ghi nhận độc tính phôi (tiêu phôi) ở thỏ và độc tính thai (cốt hóa chậm) ở chuột cống khi dùng liều cao cho vật mẹ. Các nghiên cứu về gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ với liều uống timolol lên đến 4200 lần liều COMBIGAN™ hàng ngày ở người, không cho thấy biểu hiện về dị dạng thai.

**9. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Dựa trên các dữ liệu lâm sàng trong 12 tháng, các phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất là xung huyết kết mạc (khoảng 15% bệnh nhân) và cảm giác nóng rát ở mắt (khoảng 11% bệnh nhân). Đa số những trường hợp này là nhẹ và tỷ lệ ngừng dùng thuốc chỉ là 3,4% đối với xung huyết kết mạc và 0,5% đối với cảm giác nóng rát ở mắt.

Các phản ứng phụ sau đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với COMBIGAN™:

*Rối loạn ở mắt*

Rất thường gặp (> 1/10): xung huyết kết mạc, cảm giác nóng rát ở mắt

Thường gặp (> 1/100, < 1/10): cảm giác xót mắt, ngứa mắt, viêm kết mạc dị ứng, tăng sinh nang bạch huyết kết mạc, rối loạn thị giác, viêm bờ mi, tràn nước mắt, xước giác mạc, viêm giác mạc đốm nông, ban đỏ mí mắt, khô mắt, xuất tiết mắt, đau mắt, kích ứng mắt, cảm giác có dị vật, phù mí mắt, ngứa mí mắt

Ít gặp (>1/1000, <1/100): thị lực giảm, phù kết mạc, viêm kết mạc nang, viêm bờ mi dị ứng, viêm kết mạc, hiện tượng ruồi bay, mỏi mắt, sợ ánh sáng, phì đại gai thị, đau mí mắt, tái nhợt kết mạc, phù giác mạc, thâm nhiễm giác mạc, bong dịch kính

*Rối loạn tâm thần*

Thường gặp (>1/100, <1/10): trầm cảm

*Rối loạn hệ thần kinh*

Thường gặp (> 1/100, <1/10): buồn ngủ, nhức đầu

Ít gặp (>1/1000, < 1/100): chóng mặt, ngất

*Rối loạn tim*

Ít gặp (>1/1000, <1/100): suy tim xung huyết, đánh trống ngực, nhịp tim chậm

*Rối loạn mạch*

Thường gặp (>1/100, < 1/10): tăng huyết áp

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*

Ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mũi, khô mũi

*Rối loạn tiêu hóa*

Thường gặp (>1/100, <1/10): khô miệng

Ít gặp (>1/1000, <1/100): sai vị giác, tiêu chảy, buồn nôn

*Rối loạn da và mô dưới da*

Thường gặp (>1/100, < 1/10): phù mí mắt, ngứa mí mắt, ban đỏ mí mắt

Ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng*

Thường gặp (>1/100, <1/10): tình trạng suy nhược

*Xét nghiệm:*

Thường gặp (>1/100, <1/10): bất thường LFT.

*Rối loạn hệ miễn dịch*

Ít gặp (> 1/1000, < 1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng

**Các phản ứng phụ bổ sung**

Các phản ứng phụ bổ sung đã được ghi nhận với một trong các thành phần và cũng có khả năng xảy ra với COMBIGAN™:

*Brimonidin*

*Rối loạn ở mắt:* viêm mống mắt-thể mi (viêm màng mạch nho trước), viêm mống mắt, co đồng tử

*Rối loạn hệ miễn dịch:* quá mẫn, phản ứng da (bao gồm ban đỏ, phù mặt, ngứa, phát ban), giãn mạch

*Rối loạn tâm thần:* mất ngủ

*Rối loạn tim:* đánh trống ngực/loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh)

*Rối loạn mạch:* hạ huyết áp, ngất

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:* triệu chứng đường hô hấp trên, khó thở

*Rối loạn tiêu hóa:* các triệu chứng tiêu hóa

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng:* phản ứng dị ứng toàn thân

*Timolol*

*Rối loạn ở mắt:* giảm sự nhạy cảm của giác mạc, song thị, sa mi mắt, bong hắc mạc (sau phẫu thuật lọc), thay đổi khúc xạ (do ngừng dùng liệu pháp co đồng tử trong một số trường hợp), phù hoàng điểm dạng nang, viêm giác mạc, bệnh giả pemphigus

*Rối loạn tâm thần:* mất ngủ, ác mộng, giảm ham muốn tình dục, thay đổi hành vi và rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, mất định hướng, ảo giác, mất trí nhớ, bồn chồn

*Rối loạn hệ thần kinh:* mất trí nhớ, tăng các dấu hiệu và triệu chứng nhược cơ nặng, dị cảm, thiếu máu cục bộ ở não, tai biến mạch máu não

Rối loạn tai và mê đạo: ù tai

*Rối loạn tim:* chẹn tim, ngừng tim, loạn nhịp, nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất, suy tim, đau ngực, phù, phù phổi, đau thắt ngực xấu đi

*Rối loạn mạch:* hạ huyết áp, tai biến mạch máu não, đi khập khiễng, hiện tượng Raynaud, bàn tay và bàn chân lạnh.

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:* co thắt phế quản (chủ yếu là ở những bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản từ trước), khó thở, ho, suy hô hấp, sung huyết mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên

*Rối loạn tiêu hóa:* khó tiêu, đau bụng, chán ăn, nôn, loạn vị giác

*Rối loạn da và mô dưới da:* rụng lông tóc, ban dạng vảy nến hoặc tăng nặng bệnh vảy nến, phát ban da

*Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:* lupus ban đỏ hệ thống, đau cơ

*Rối loạn thận và tiết niệu:* giảm ham muốn tình dục, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tình dục.

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng:* phù nề, đau ngực

*Rối loạn hệ miễn dịch (hay còn gọi là quá mẫn hoặc rối loạn miễn dịch):* phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm 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 (hay còn gọi là rối loạn nội tiết):* hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường)

**Kinh nghiệm hậu mãi**

Các phản ứng phụ của thuốc sau đây đã được báo cáo khi COMBIGAN™ được bán trên thị trường. Do các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể ước tính tần suất:

*Rối loạn ở mắt:* Nhìn mờ

*Rối loạn mạch:* Hạ huyết áp

*Rối loạn da và mô dưới da:* Ban đỏ ở mặt

**10. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Dữ liệu hiện có còn hạn chế về quá liều ở người với việc sử dụng COMBIGAN™. Nhịp tim chậm đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ, nên duy trì đường hô hấp thông thoáng.

Đã có báo cáo quá liều do vô ý với dung dịch nhỏ mắt timolol dẫn đến tác dụng toàn thân tương tự như đã thấy với các thuốc

chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân như chóng mặt, nhức đầu, thở ngắn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và ngừng tim.

*Brimonidin*

Trong trường hợp brimonidin được dùng như một phần trong điều trị y khoa về glaucoma bẩm sinh, các triệu chứng quá liều brimonidin như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giảm thân nhiệt và ngừng thở đã được ghi nhận ở một vài trẻ sơ sinh đang điều trị bằng brimonidin.

Đã có báo cáo về quá liều đường uống các chất chủ vận alpha-2 khác gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, ngủ lịm, buồn ngủ, nhịp tim chậm, loạn nhịp, co đồng tử, ngừng thở, giảm trương lực, giảm thân nhiệt, suy hô hấp và cơn co giật.

*Timolol*

Các triệu chứng quá liều timolol toàn thân như: nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, nhức đầu, chóng mặt và ngừng tim. Thẩm tách máu *in vitro*, sử dụng $^{14}C$ timolol thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được thẩm tách dễ dàng khỏi những chất dịch này, tuy nhiên, một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy timolol không dễ dàng thẩm tách.

Nếu xảy ra quá liều cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

## 11. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Thuốc kê đơn.

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 những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

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

## 12. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN VÀ HẠN DÙNG

*12.1. Điều kiện bảo quản*

Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton, tránh ánh sáng.

*12.2. Hạn dùng*

21 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở nắp.

## 13. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

**Allergan Pharmaceuticals Ireland**

Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland

## 14. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT NỘI DUNG

08 / 06 / 2017.

© 2021 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.

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

ALLERGAN

Rx Thuốc bán theo đơn

# COMBIGAN™ Dung dịch nhỏ mắt

Brimonidin tartrat 2 mg/mL và timolol 5 mg/mL

## TỜ THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

**1. Tên thuốc:** COMBIGAN™

**2. Khuyến cáo**

Thuốc kê đơn.

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 những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

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

**3. Thành phần**

Mỗi mL chứa:

*Hoạt chất:* Brimonidin tartrat 2,0 mg và timolol maleat 6,8 mg (tương đương với 5 mg timolol).

*Tá dược:* Benzalkonium clorid, natri phosphat monobasic monohydrat, natri phosphat dibasic heptahydrat, acid hydrocloric hoặc natri hydroxid để điều chỉnh pH, nước tinh khiết.

**4. Mô tả**

*4.1. Dạng bào chế*

Dung dịch nhỏ mắt.

*4.2. Mô tả dạng bào chế*

Dung dịch đẳng trương, vô khuẩn, trong suốt.

**5. Quy cách đóng gói**

Lọ polyethylene màu trắng tỷ trọng thấp với nắp vặn bằng polystyrene. Mỗi lọ chứa thể tích 5 mL.

Hộp 1 lọ 5 mL.

**6. Thuốc này được dùng cho bệnh gì**

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

**7. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng**

Thuốc nhỏ mắt.

*Liều khuyến cáo ở người lớn (kể cả người cao tuổi)*

Liều khuyến cáo là một giọt COMBIGAN™ nhỏ vào mắt bệnh 2 lần/ngày cách nhau khoảng 12 giờ. Nếu dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc khác nhau phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.

Cũng như bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, để làm giảm khả năng hấp thu toàn thân, nên ấn vào túi lệ ở góc mắt giữa (bít điểm lệ) trong 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ mỗi giọt.

*Sử dụng trong suy thận và suy gan*

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân này.

*Sử dụng ở trẻ em và thiếu niên*

Không được dùng COMBIGAN™ cho trẻ sơ sinh (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và phần QUÁ LIỀU).

Độ an toàn và hiệu quả của COMBIGAN™ ở trẻ em và thiếu niên chưa được xác định, vì vậy không khuyên dùng thuốc này cho trẻ em và thiếu niên.

Để tránh nhiễm bẩn mắt hoặc thuốc nhỏ mắt, không để đầu nhỏ giọt chạm vào bất kỳ bề mặt nào.

**8. Khi nào không nên dùng thuốc này**

- Bệnh đường hô hấp tái hoạt động bao gồm hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng.
- Nhịp tim chậm xoang, hội chứng suy nút xoang, bloc nút xoang nhĩ, bloc nhĩ thất độ 2 hoặc độ 3 không được kiểm soát bằng một máy tạo nhịp tim (pace-maker), suy tim rõ, sốc do tim
- Sử dụng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (trẻ em dưới 2 tuổi, xem phần SỬ DỤNG Ở TRẺ EM).
- Bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO).
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc chống trầm cảm ảnh hưởng đến sự dẫn truyền noradrenergic (ví dụ thuốc chống trầm cảm 3 vòng và mianserin).
- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

**9. Tác dụng không mong muốn**

Dựa trên các dữ liệu lâm sàng trong 12 tháng, các phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất là xung huyết kết mạc (khoảng 15% bệnh nhân) và cảm giác nóng rát ở mắt (khoảng 11% bệnh nhân). Đa số những trường hợp này là nhẹ và tỷ lệ ngừng dùng thuốc chỉ là 3,4% đối với xung huyết kết mạc và 0,5% đối với cảm giác nóng rát ở mắt.

Các phản ứng phụ sau đây đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với COMBIGAN™:

*Rối loạn ở mắt*

Rất thường gặp (> 1/10): xung huyết kết mạc, cảm giác nóng rát ở mắt

Thường gặp (> 1/100, < 1/10): cảm giác xót mắt, ngứa mắt, viêm kết mạc dị ứng, tăng sinh nang bạch huyết kết mạc, rối loạn thị giác, viêm bờ mi, tràn nước mắt, xước giác mạc, viêm giác mạc đốm nông, ban đỏ mí mắt, khô mắt, xuất tiết mắt, đau mắt, kích ứng mắt, cảm giác có dị vật, phù mí mắt, ngứa mí mắt

Ít gặp (>1/1000, <1/100): thị lực giảm, phù kết mạc, viêm kết mạc nang, viêm bờ mi dị ứng, viêm kết mạc, hiện tượng ruồi bay, mỏi mắt, sợ ánh sáng, phì đại gai thị, đau mí mắt, tái nhợt kết mạc, phù giác mạc, thâm nhiễm giác mạc, bong dịch kính

*Rối loạn tâm thần*

Thường gặp (>1/100, <1/10): trầm cảm

*Rối loạn hệ thần kinh*

Thường gặp (> 1/100, <1/10): buồn ngủ, nhức đầu

Ít gặp (>1/1000, < 1/100): chóng mặt, ngất

*Rối loạn tim*

Ít gặp (>1/1000, <1/100): suy tim xung huyết, đánh trống ngực, nhịp tim chậm

*Rối loạn mạch*

Thường gặp (>1/100, < 1/10): tăng huyết áp

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*

Ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm mũi, khô mũi

*Rối loạn tiêu hóa*

Thường gặp (>1/100, <1/10): khô miệng

Ít gặp (>1/1000, <1/100): sai vị giác, tiêu chảy, buồn nôn

*Rối loạn da và mô dưới da*

Thường gặp (>1/100, < 1/10): phù mí mắt, ngứa mí mắt, ban đỏ mí mắt

Ít gặp (>1/1000, <1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng*

Thường gặp (>1/100, <1/10): tình trạng suy nhược

*Xét nghiệm:*

Thường gặp (>1/100, <1/10): bất thường LFT.

*Rối loạn hệ miễn dịch*

Ít gặp (> 1/1000, < 1/100): viêm da tiếp xúc dị ứng

**Các phản ứng phụ bổ sung**

Các phản ứng phụ bổ sung đã được ghi nhận với một trong các thành phần và cũng có khả năng xảy ra với COMBIGAN™:

*Brimonidin*

*Rối loạn ở mắt:* viêm mống mắt-thể mi (viêm màng mạch nho trước), viêm mống mắt, co đồng tử

*Rối loạn hệ miễn dịch:* quá mẫn, phản ứng da (bao gồm ban đỏ, phù mặt, ngứa, phát ban), giãn mạch

*Rối loạn tâm thần:* mất ngủ

*Rối loạn tim:* đánh trống ngực/loạn nhịp (bao gồm nhịp tim chậm và nhịp tim nhanh)

*Rối loạn mạch:* hạ huyết áp, ngất

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:* triệu chứng đường hô hấp trên, khó thở

*Rối loạn tiêu hóa:* các triệu chứng tiêu hóa

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng:* phản ứng dị ứng toàn thân

*Timolol*

*Rối loạn ở mắt:* giảm sự nhạy cảm của giác mạc, song thị, sa mi mắt, bong hắc mạc (sau phẫu thuật lọc), thay đổi khúc xạ (do ngừng dùng liệu pháp co đồng tử trong một số trường hợp), phù hoàng điểm dạng nang, viêm giác mạc, bệnh giả pemphigus

*Rối loạn tâm thần:* mất ngủ, ác mộng, giảm ham muốn tình dục, thay đổi hành vi và rối loạn tâm thần bao gồm lo âu, lú lẫn, mất định hướng, ảo giác, mất trí nhớ, bồn chồn

*Rối loạn hệ thần kinh:* mất trí nhớ, tăng các dấu hiệu và triệu chứng nhược cơ nặng, dị cảm, thiếu máu cục bộ ở não, tai biến mạch máu não

*Rối loạn tai và mê đạo:* ù tai

*Rối loạn tim:* chẹn tim, ngừng tim, loạn nhịp, nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất, suy tim, đau ngực, phù, phù phổi, đau thắt ngực xấu đi

*Rối loạn mạch:* hạ huyết áp, tai biến mạch máu não, đi khập khiễng, hiện tượng Raynaud, bàn tay và bàn chân lạnh.

*Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:* co thắt phế quản (chủ yếu là ở những bệnh nhân có bệnh co thắt phế quản từ trước), khó thở, ho, suy hô hấp, sung huyết mũi, nhiễm trùng đường hô hấp trên

*Rối loạn tiêu hóa:* khó tiêu, đau bụng, chán ăn, nôn, loạn vị giác

*Rối loạn da và mô dưới da:* rụng lông tóc, ban dạng vảy nến hoặc tăng nặng bệnh vảy nến, phát ban da

*Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:* lupus ban đỏ hệ thống, đau cơ

*Rối loạn thận và tiết niệu:* giảm ham muốn tình dục, bệnh Peyronie, xơ hóa sau màng bụng, rối loạn chức năng tình dục.

*Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng:* phù nề, đau ngực

*Rối loạn hệ miễn dịch (hay còn gọi là quá mẫn hoặc rối loạn miễn dịch):* phản ứng dị ứng toàn thân bao gồm 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 (hay còn gọi là rối loạn nội tiết):* hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường)

**Kinh nghiệm hậu mãi**

Các phản ứng phụ của thuốc sau đây đã được báo cáo kể từ khi COMBIGAN™ được bán trên thị trường. Do các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không thể ước tính tần suất:

*Rối loạn ở mắt:* Nhìn mờ

*Rối loạn mạch:* Hạ huyết áp

*Rối loạn da và mô dưới da:* Ban đỏ ở mặt.

**10. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này**

Xin hỏi ý kiến bác sĩ.

**11. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc**

Xin hỏi ý kiến bác sĩ.

**12. Cần bảo quản thuốc này như thế nào**

Bảo quản dưới 30°C. Giữ lọ thuốc trong hộp carton, tránh ánh sáng.

**13. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều**

Dữ liệu hiện có còn hạn chế về quá liều ở người với việc sử dụng COMBIGAN™. Nhịp tim chậm đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ, nên duy trì đường thở thông thoáng.

Đã có báo cáo quá liều do vô ý với dung dịch nhỏ mắt timolol dẫn đến tác dụng toàn thân tương tự như đã thấy với các thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân như chóng mặt, nhức đầu, thở ngắn, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản và ngừng tim.

*Brimonidin*

Trong trường hợp brimonidin được dùng như một phần trong điều trị y khoa về glaucoma bẩm sinh, các triệu chứng quá liều brimonidin như hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giảm thân nhiệt và ngừng thở đã được ghi nhận ở một vài trẻ sơ sinh đang điều trị bằng brimonidin.

Đã có báo cáo về quá liều đường uống các chất chủ vận alpha-2 khác gây ra các triệu chứng như hạ huyết áp, suy nhược, nôn, ngủ lịm, buồn ngủ, nhịp tim chậm, loạn nhịp, co đồng tử, ngừng thở, giảm trương lực, giảm thân nhiệt, suy hô hấp và cơn co giật.

*Timolol*

Các triệu chứng quá liều timolol toàn thân như: nhịp tim chậm, hạ huyết áp, co thắt phế quản, nhức đầu, chóng mặt và ngừng tim. Thẩm tách máu *in vitro*, sử dụng $^{14}C$ timolol thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được thẩm tách dễ dàng khỏi những chất dịch này, tuy nhiên, một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận cho thấy timolol không dễ dàng thẩm tách.

**14. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo**

Xin hỏi ý kiến bác sĩ.

**15. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này**

**15.1. Cảnh báo và thận trọng**

Giống như các thuốc về mắt khác dùng tại chỗ, các hoạt chất (brimonidin tartrat và timolol) trong COMBIGAN™ có thể được hấp thu toàn thân. Chưa ghi nhận sự tăng hấp thu toàn thân của các hoạt chất riêng lẻ.

Một vài bệnh nhân có phản ứng dạng dị ứng mắt (viêm kết mạc dị ứng và viêm bờ mi dị ứng) với COMBIGAN™ trong các thử nghiệm lâm sàng. Viêm kết mạc dị ứng được ghi nhận ở 5,2% bệnh nhân. Khởi phát là điển hình từ 3-9 tháng dẫn đến tỷ lệ ngừng điều trị toàn bộ là 3,1%.

Viêm bờ mi dị ứng ít được báo cáo (<1%). Nếu có phản ứng dị ứng, phải ngừng điều trị bằng COMBIGAN™.

Do thành phần có hoạt tính beta-adrenergic là của timolol, có thể xảy ra các dạng phản ứng phụ tương tự về tim mạch và hô hấp như đã gặp khi dùng các thuốc chẹn beta đường toàn thân.

Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng hoặc không ổn định và không được kiểm soát (ví dụ bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal và suy tim) và hạ huyết áp.

Cần kiểm tra đầy đủ tình trạng suy tim trước khi bắt đầu điều trị. Những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim nặng phải được kiểm tra các dấu hiệu của suy tim và nhịp mạch. Do tác dụng bất lợi đối với thời gian dẫn truyền, các thuốc chẹn beta chỉ nên được sử dụng với sự thận trọng cho bệnh nhân bị bloc tim độ 1. Các phản ứng về tim và hô hấp, kể cả tử vong do co thắt phế quản ở những bệnh nhân bị hen và trường hợp hiếm là tử vong liên quan với suy tim đã được ghi nhận sau khi dùng timolol maleat.

Các thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể làm giảm nhịp tim nhanh bù trừ và làm tăng nguy cơ hạ huyết áp khi dùng kết hợp với thuốc gây mê. Phải thông báo cho bác sĩ gây mê biết nếu bệnh nhân đang dùng COMBIGAN™.

Nói chung, bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ nhẹ hoặc trung bình không nên sử dụng sản phẩm chứa thuốc chẹn beta, bao gồm COMBIGAN™; tuy nhiên, nếu COMBIGAN™ được cho là cần thiết ở những bệnh nhân này, cần thận trọng khi sử dụng

Các thuốc chẹn beta cũng có thể che lấp các dấu hiệu cường giáp và làm xấu đi cơn đau thắt ngực Prinzmetal, các rối loạn tuần hoàn ngoại vi và trung ương nặng và hạ huyết áp.

Các thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị bệnh giác mạc.

Nên thận trọng khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta-adrenergic dùng toàn thân do khả năng có tác dụng cộng thêm đối với sự chẹn beta toàn thân. Cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng của những bệnh nhân này. Không khuyến cáo sử dụng hai thuốc chẹn beta-adrenergic dùng tại chỗ.

Phải thận trọng khi dùng COMBIGAN™ ở những bệnh nhân bị nhiễm toan chuyển hóa và bệnh u tế bào ưa crôm chưa được điều trị.

Các thuốc chẹn beta-adregergic nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân bị hạ đường huyết tự phát hoặc bệnh nhân bị đái tháo đường (đặc biệt là những người bị đái tháo đường không ổn định), vì các thuốc chẹn beta có thể che lấp các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp. Các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp có thể bị che giấu, đặc biệt là nhịp tim nhanh, đánh trống ngực và ra mồ hôi.

Nên thận trọng khi dùng COMBIGAN™ ở bệnh nhân bị viêm mạch tạo huyết khối nghẽn. Cần thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân bị rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (tức là hiện tượng Raynaud).

Trong khi đang dùng các thuốc chẹn beta, bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử có phản ứng phản vệ nặng với nhiều chất gây dị ứng có thể phản ứng mạnh hơn khi tiếp xúc lặp lại với chất gây dị ứng như vậy. Những bệnh nhân này có thể không đáp ứng với liều adrenalin thường dùng để điều trị phản ứng phản vệ

Cũng như các thuốc chẹn beta dùng toàn thân, nếu việc ngừng điều trị là cần thiết ở những bệnh nhân bị bệnh tim do mạch vành, nên rút lui điều trị từ từ để tránh rối loạn nhịp, nhồi máu cơ tim hoặc đột tử.

Đã có báo cáo về bong hắc mạc sau thủ thuật lọc khi dùng liệu pháp chất ức chế dạng nước (ví dụ như timolol, acetazolamid).

Chất bảo quản benzalkonium clorid trong COMBIGAN™ có thể gây kích ứng mắt. Cần hướng dẫn những bệnh nhân mang kính sát tròng mềm (ưa nước) tháo kính sát tròng ra trước khi dùng và chờ ít nhất 15 phút sau khi nhỏ COMBIGAN™ trước khi mang kính trở lại. Benzalkonium clorid đã được biết là được hấp thu và làm đổi màu kính sát tròng mềm. Tránh tiếp xúc với kính sát tròng mềm. Cần hướng dẫn bệnh nhân tránh để đầu lọ thuốc chạm vào mắt hoặc cấu trúc xung quanh để tránh tổn thương mắt và nhiễm bẩn thuốc nhỏ mắt.

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị glaucoma góc đóng

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 18 tuổi. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu 3 tháng, pha 3 ở trẻ em (từ 2-7 tuổi) bị glaucoma không được kiểm soát đầy đủ bằng thuốc chẹn beta, việc sử dụng dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2% đã dẫn đến một tỷ lệ buồn ngủ cao và dữ dội ở trẻ em từ 2 tuổi trở lên, đặc biệt là những trẻ cân nặng ≤ 20 kg (xem phần SỬ DỤNG Ở TRẺ EM).

Phản ứng quá mẫn chậm ở mắt đã được báo cáo với dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2%, một số trường hợp được báo cáo có liên quan với sự tăng áp lực nội nhãn.

COMBIGAN™ chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

**15.2. Phụ nữ có thai và cho con bú**

**Phụ nữ có thai**

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với COMBIGAN™ ở phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu sinh sản trên động vật không phải luôn luôn dự đoán đáp ứng trên người, chỉ nên sử dụng COMBIGAN™ trong khi mang thai nếu lợi ích có thể có đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

*Brimonidin tartrat*

Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng khi dùng cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy độc tính về sinh sản khi dùng liều cao gây độc cho vật mẹ.

*Timolol*

Các nghiên cứu về dịch tễ học chưa phát hiện tác dụng gây dị dạng nhưng đã cho thấy nguy cơ chậm phát triển trong tử cung khi các thuốc chẹn beta được dùng đường uống.

Ngoài ra, các dấu hiệu và triệu chứng về chẹn beta (ví dụ nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy hô hấp cấp và hạ đường huyết) đã được ghi nhận ở trẻ sơ sinh khi thuốc chẹn beta được dùng cho đến khi sinh. Nếu COMBIGAN™ được dùng cho đến khi sinh, phải theo dõi kỹ trẻ sơ sinh trong suốt những ngày đầu đời. Các nghiên cứu ở động vật với timolol đã cho thấy độc tính về sinh sản ở các liều cao hơn đáng kể so với khi dùng trong thực tiễn lâm sàng.

Không nên dùng COMBIGAN™ trong khi có thai trừ khi thật sự cần thiết.

**Phụ nữ cho con bú**

Timolol được bài tiết vào sữa người. Chưa rõ có phải brimonidin được bài tiết vào sữa người hay không nhưng nó được bài tiết vào sữa của chuột đang cho con bú. Vì khả năng có các phản ứng bất lợi nghiêm trọng do timolol hoặc brimonidin tartrat ở trẻ bú mẹ, cần quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc, có tính đến tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

Không nên dùng COMBIGAN™ ở phụ nữ đang nuôi con bằng sữa mẹ.

**15.3. Sử dụng ở trẻ em**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với COMBIGAN™ ở trẻ em (dưới 18 tuổi). Trong một nghiên cứu 3 tháng, pha 3 ở trẻ em (từ 2-7 tuổi) bị glaucoma không được kiểm soát đầy đủ bằng thuốc chẹn beta, đã có báo cáo một tỷ lệ cao về buồn ngủ (55%) khi dùng dung dịch nhỏ mắt brimonidin tartrat 0,2% như là điều trị bổ trợ cho thuốc chẹn beta dùng tại chỗ. Buồn ngủ dữ dội ở 8% trẻ em và dẫn đến ngừng điều trị ở 13% trẻ em. Tỷ lệ buồn ngủ giảm theo tuổi tăng lên, ít nhất là trong nhóm 7 tuổi (25%), nhưng bị ảnh hưởng nhiều hơn bởi cân nặng, xảy ra thường xuyên hơn ở trẻ em cân nặng ≤ 20 kg (63%) so với những người có trọng lượng > 20 kg (25%).

Trong giám sát hậu mãi, đã có báo cáo ngừng thở, nhịp tim chậm, hôn mê, hạ huyết áp, giảm thân nhiệt, giảm trương lực, ngủ lịm, xanh xao, suy hô hấp và buồn ngủ ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em được điều trị bằng brimonidin do glaucoma bẩm sinh hoặc do vô ý uống phải (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

**15.4. Sử dụng ở người cao tuổi**

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

**15.5. Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Cũng như với các thuốc tương tự khác, COMBIGAN™ có thể gây ra mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ ở một số bệnh nhân. COMBIGAN™ có thể gây nhìn mờ thoáng qua, rối loạn thị giác, mệt mỏi và/hoặc buồn ngủ là những tình trạng có thể gây suy giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Những bệnh nhân tham gia vào các hoạt động như lái xe và vận hành máy móc nên được cảnh báo về khả năng giảm sự tỉnh táo tinh thần. Bệnh nhân nên chờ cho đến khi hết các triệu chứng này trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

**16. Khi nào cần tham vấn bác sĩ**

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

**17. Hạn dùng**

21 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá 4 tuần sau khi mở nắp.

**18. Tên, địa chỉ của nhà sản xuất**

Allergan Pharmaceuticals Ireland

Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland.

**19. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật nội dung**

08/06/2017.

© 2021 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.

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