

timolol

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

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

hiệu thu thúc ăn và tăng alanin aminotransferase (ALT) và aspartat aminotransferase (AST) đã được quan sát thấy ở chuột cống đực được dùng ≥ 8 mg/kg/ngày trong 13 tuần. Giảm thể trọng và tăng trọng cho hồi phục đã được quan sát thấy ở cả hai giống với liều 1 mg/kg/ngày. Tăng trọng lượng buồng trứng cho hồi phục cũng theo thoái hóa hoàng thể đã được ghi nhận chỉ ở chuột cái đùng 1 mg/kg/ngày. Các tác dụng trên buồng trứng chỉ được quan sát thấy ở các nghiên cứu với chuột cống chưa sinh đẻ và vì những tác dụng khác thuốc ở các loài khác hoặc chuột cống mang thai cho thấy là timoloprost 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_∞ cao ít nhất gấp 11.000 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều m lâm sàng phối hợp bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Tính đặc hiệu và các giới hạn tiếp xúc đáng kể chỉ ra rằng nguy cơ ảnh hưởng đến chu kỳ trứng ở người là không đáng kể. Không có những tác dụng liên đến thuốc ở cả hai giống với liều 0,1 mg/kg/ngày. Đã quan sát thấy làm nhẹ về thể trọng ở chuột cống cái (2 mg/kg/ngày) so với ở người đực trong nghiên cứu 1 năm trên chuột cống. Có sự tăng về hoạt tính của transaminase (khoảng 3 lần) ở chuột đực trong tác c nhóm liều nhưng những thay đổi này không liên quan với bất kỳ hướng mô bệnh học nào và khả năng phục hồi là rõ ràng. Các tác đến buồng trứng và gan có hồi phục và được xem là đặc hiệu loại lông thay đổi này không được quan sát thấy ở chuột nhắt và khi với tiếp xúc toàn thân cao hơn lên đến gấp 8500 đến 99000 lần theo thứ ứng, so với trị số ở người được dùng chế độ điều trị lâm sàng phối bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%.

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

0,1

0,1 maleat được dùng đường uống cho chuột cống hoặc chó với các ến 50 mg/kg/ngày trong thời gian lên đến 4 tháng đã không gây ra nh liên quan đến thuốc.

hiên cứu về khả năng gây ung thư và độc tính gen

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

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

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

hiên cứu về khả năng sinh sản

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

hiên cứu về sinh sản và khả năng sinh sản đối với timolol ở chuột họ thấy không có tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản của đực hoặc cái ở các liều lên đến 5100 lần liều hàng ngày của dạng ợp 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_∞ 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_∞ 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 vật mẹ, chỉ số thai nghén và số lứa đẻ được (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 thể hệ F₀ bằng bimatoprost ≥ 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, các quan sát thấy giảm số lứa đẻ 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 thể 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_∞). 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 mô tử cung và tử da đẻ ở chuột cống thể 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 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.

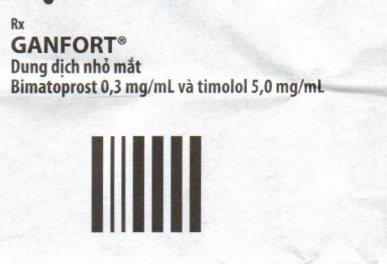
© 2023 Allergan. Tất cả bản quyền thuộc công ty Allergan.

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

Ngày sửa đổi: 22-06-2023.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



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.

Đề xả tạm 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.

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 thụ toàn thân, khuyến cáo nên ăn vào tối lệ ở góc mắt trong (bit điểm lệ) trong ít nhất 1 phút. Nên thực hiện điều này ngay sau khi nhỏ vào mỗi mắt (Thực hiện 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 vẫn 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 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:

- Quả 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.

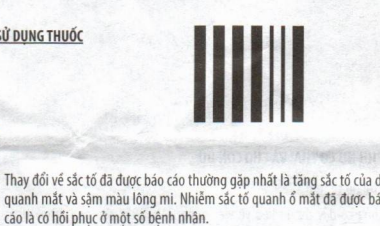
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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® có 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 dải thời đường).

Đã quan sát thấy được sự tăng sắc tố ở móng mắt sau khi điều trị bằng GANFORT®. Bệnh nhân cần được thông báo về khả năng tăng sắc tố màu nâu ở móng 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 móng mắt chưa được biết. Sự thay đổi màu móng mắt được ghi nhận khi dùng bimatoprost tại mắt có thể không được chú ý trong vài tháng đến nhiều năm. Cả nốt nổi (nevus) và các đốm sắc tố nâu (freckle) trong móng 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 việc dùng lặp lại các chất gây dị ứng trên tế lam 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 thụ toàn thân. Chưa quan sát thấy sự tăng hấp thụ 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 ực: Trong khi dùng thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc tiền sử phản ứng phần về 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 ực.

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 biến 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 từ 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 giãn mạch: Thuốc chẹn beta dùng cho mắt có thể gây khô mắt. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân bị bệnh giãn mạch.

Bong màng mạch: Bong màng mạch sau thủ thuật laser 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 nhân 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 (va 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® (da liểu) 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 già 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 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 cống cho thấy bimatoprost được bài tiết vào sữa của chuột cho con bú.

Không nên dùng GANFORT® cho phụ nữ đang cho con bú.

CÁC ĐỒNG 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 giảm phó giao cảm digitalis glycosid và các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Thuốc giãn đồng tử: Mặc dù timolol có ít hoặc không có tác dụng trên kích thích 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 192024-0187 và 192024-021T với GANFORT® (đa liều)

Trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt 192024-0187 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 phân tích 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 192024-0187 và 192024-21T 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 mi 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 mi mắt	14 (2,6%)
Đau 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%)
Rối loạn hệ thần kinh	
Nhức đầu	15 (2,8%)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
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 192024-0187 và 192024-021T.

Bảng 2: Tóm tắt các phản ứng phụ trong Nghiên cứu 192024-0187 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
Rối loạn mắt	
Phù kết mạc	4 (0,8%)
Đau mí mắt	4 (0,8%)
Viêm màng mắt	4 (0,8%)
Lông quặm	4 (0,8%)
Mỏi mắt	2 (0,4%)

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng phụ sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng hậu mãi 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 mi mắt (chứng lõm mắt), tăng sắc tố trong mắt, sung 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, sạm màu lông mi, viêm mí mắt, những thay đổi quanh nhãn cầu và mí mắt đi kèm một số quanh nhãn cầu và cũng da dẫn đến sâu rãnh mí mắt, sụp mí mắt, lõm mắt, và có rứt mí 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, sưng 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, 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 mũi: Ớ 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 các phản vệ, lupus ban đỏ hệ thống.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân dài 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 cấp 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 nang, bệnh Peyronie, xơ hóa sau mang bụng, rối loạn chức năng tình dục.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Có thắt phế quản (chủ yếu ở bệnh nhân bị bệnh có 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: Đặt cấp tinh 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.

QUẢ 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 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 cơ uống một khi 7,5 mL dung dịch nhỏ mắt 0,03% bimatoprost với trẻ nhỏ nặng 10 kg.

Đã có báo cáo về vô ý dùng quả liều dung dịch nhỏ mắt timolol dựa trên 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, có thắt phế quản và ngưng tim. Một nghiên cứu về thẩm tách máu in vitro, sử dụng 1°C timolol công thêm vào huyết tương người hoặc máu toàn phần cho thấy timolol được thẩm tách dễ dàng khi 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 dược 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 khối phân tử dung nhãn.

Bimatoprost là một chất làm hạ nhãn áp mạnh. Đó là một prostamide tổng hợp, có liên quan với prostaglandin F2a (PGF2a) 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 mạng lưới tế bào và màng tế bào –củng mạc (thông qua kênh Schlemm).

Timolol là một thuốc chẹn thụ thể beta, và beta, adrenergic (không chọn lọc), không có tác động kích thích thần kinh cơ tại địa không chọn lọc tác dụng trực tiếp làm giảm thông lượng cơ tim, cũng như không có tác dụng về 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 phối hợp 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 phải 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 ĐỒNG HỢC

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

Bimatoprost là dạng lưu thông chủ yếu trong máu một khi nhỏ vào mắt tuần hoàn toàn thân sau khi dùng đường mắt. Sau đó bimatoprost 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% dùng đường tĩnh mạch cho những người tình nguyện khỏe mạnh đã 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 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 không xác đáng về làm sâu và nồng độ thuốc tồn lưu toàn thân của cả người cao tuổi và người trẻ tuổi duy trì ở mức rất thấp sau khi dùng thuốc mắt. Không có sự tích lũy bimatoprost trong máu theo thời gian và biểu đồ về an toàn giữa người 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 dùng. Một phần của liều này được hấp thu toàn thân, từ đó thuốc 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 tiết cùng chất chuyển hóa của nó qua thận. Timolol không gắn 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 dạng phối hợp bimatoprost 0,03% / timolol 0,5% cho thấy độ độc tính toàn ở mắt tương tự như của bimatoprost (dùng đơn độc) hoặc timolol (dùng đơn độc).

GANFORT® (đa liều):

Không quan sát thấy các tác dụng phụ đáng kể về độc tính tại mắt toàn thân ở thời kỳ dùng bimatoprost 0,03% bằng cách nhỏ mắt cho cùng như được bổ trợ bằng timolol 0,5%, 2 lần/ngày (BID) 3 tháng hoặc phối hợp với timolol 0,5%, 3 lần/ngày trong 1 tháng. 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 về độc tính. Các tác dụng ở mắt trên khi dùng dung dịch đồng hợp giới hạn chỉ ở những thay đổi quanh mắt, được đặc trưng bằng tăng nội bào của rãnh mí mắt, rùng khe mí mắt và tăng sắc tố ở mí mắt. Những tác dụng quanh mắt này có thể liên quan với nhóm hợp prostaglandin, vì đã quan sát thấy các kết quả tương tự trong các nghiên cứu về mắt lâu dài trước đây với bimatoprost ở khi và với các thuốc 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 về tiền lâm sàng (dùng mô tả dưới đây) được dùng để hỗ trợ cho việc phê duyệt LUMIGAN® và Timolol®, theo thủ tục tương ứng, và bởi hồ sơ sinh 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 nghiên cứu về nhỏ mắt trong thời gian dài 1 tháng ở thị trường Zealand (NZW), thời gian đến 6 tháng ở thị Dutch belted (DB), thời điểm 1 tháng ở chó, và thời gian đến 1 năm ở khỉ.

Độ an toàn ở mắt và sung huyết kết mạc nhẹ, thoáng qua đã được nhận ở thị NZW trong cả hai nghiên cứu 3 ngày và 1 tháng ở nòng bimatoprost thấp là 0,001%. Tuy nhiên, thờ sử dụng dung dịch ghi cho thấy đáp ứng tương tự. Cho chó thấy khô cứng ở mắt và ban mạc nhẹ, thoáng qua ở nồng độ thấp là bimatoprost 0,001% và ở độ đối chứng dùng giả được. Sử dụng bimatoprost hoặc giả được ở DB không gây ra kích ứng mắt ở bất kỳ nghiên cứu nào. Vì kích ứng nhẹ, thoáng qua được quan sát thấy ở thị NZW và chó dùng 4 lần/ngày không thấy ở thị DB được cho dùng cùng công thức bimatoprost và giả được, 2 lần/ngày, những tác dụng này có thể là do tác dụng thuốc cao hơn. Không có tác dụng toàn thân nào được ghi nhận ở nghiên cứu ở mắt trên chó trong 6 tháng là nghiên cứu đã đạt được tối đa cao hơn gấp 360 lần trị số ở người dùng dung chế độ điều sang 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 tích tụ thuốc hiệu về sự nổi bật của rãnh mí mắt dẫn đến rùng khe mí mắt một thời điểm điều trị. Mức độ nặng và tỷ lệ của tác dụng này liên quan với thời điểm điều trị. Không quan sát thấy thay đổi nào về chức năng thị lực liên quan với thay đổi trong mắt. Đã ghi nhận tăng sắc tố mí mắt trên một số đồng vật trong tất cả các nhóm được điều trị. Quan sát thấy sự tăng số lượng tế bào melanin liên quan với sự tăng sắc tố. Đường như cơ chế tăng sắc tố không mang là do tăng kích thước melanin ở tế bào melanin và không phải là do tăng số lượng melanin. Liều cao nhất (0,1%, 2 lần/ngày) đã tạo ra AUC_{0-24 giờ} tối đa gấp khoảng 440 lần so với trị số ở người được dùng chế độ điều hợp trên lâm sàng bằng bimatoprost 0,03% / timolol 0,5%.

Timolol

Dùng timolol 1,5% (đơn độc) cho chó và chó vào 1 mắt, 3 lần/m 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 được hiểu rõ về các hợp chất riêng rẽ và sự đánh giá độc tính toàn thân rõ ràng về các hợp chất riêng rẽ trong các nghiên cứu sau đây.