

Rx TIMOTRAV

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN

Mỗi ml dung dịch chứa:

Thành phần hoạt chất: Travoprost 0,04 mg; timolol 5 mg (dưới dạng timolol maleate 6,83 mg)

Thành phần tá dược: Benzalkonium chloride; macrogolglycerol hydroxystearate; trometamol; edetate disodium; boric acid; mannitol, sodium hydroxide; nước pha tiêm vừa đủ.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch nhỏ mắt.

Dung dịch trong suốt, không màu và không có tiểu phân lạ.

pH: 5,5-7,0

Nồng độ osmol: 252 – 308 mOsmol/kg

CHỈ ĐỊNH

Dung dịch nhỏ mắt TimoTrav được chỉ định để làm giảm áp lực nội nhãn (IOP) ở bệnh nhân người lớn bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp mà không đáp ứng đầy đủ với các thuốc tra mắt chẹn beta hoặc các thuốc tương tự prostaglandin.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng:

Sử dụng ở người lớn, kể cả bệnh nhân cao tuổi:

Liều dùng là 1 giọt dung dịch nhỏ mắt vào túi kết mạc của mắt bị bệnh một lần mỗi ngày, vào buổi sáng hoặc buổi tối. Nên nhỏ thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Nếu quên nhỏ một liều, nên tiếp tục điều trị với liều tiếp theo như đã định. Không được nhỏ quá một giọt 1 lần/ngày.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Sử dụng ở trẻ em: Hiện nay không khuyến cáo dùng dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol cho các bệnh nhân nhi. Tính an toàn và hiệu quả điều trị của việc sử dụng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav vẫn chưa được xác định ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Sử dụng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận: Chưa có nghiên cứu được tiến hành với dung dịch nhỏ mắt TimoTrav hoặc với thuốc nhỏ mắt timolol 5mg/ml ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Travoprost đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến nặng và ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng (hệ số thanh thải creatinine xuống thấp đến 14 ml/phút). Bệnh nhân suy gan hoặc suy thận hầu như không cần điều chỉnh liều thuốc nhỏ mắt travoprost-timolol.

Cách dùng:

Chỉ dùng để nhỏ mắt.

Bệnh nhân phải tháo vòng gấn bảo đảm ngay trước lần sử dụng đầu tiên. Để tránh tạp nhiễm vào đầu nhỏ thuốc và dung dịch thuốc, cần thận trọng không được để đầu nhỏ thuốc của lọ thuốc chạm vào mí mắt, vùng xung quanh mắt hoặc bất cứ bề mặt nào. Đóng kín nắp lọ thuốc khi không sử dụng.

Khuyến cáo bệnh nhân thực hiện việc ấn vào ống dẫn lệ hoặc nhắm mắt trong 2 phút sau khi nhỏ thuốc, sự hấp thu thuốc toàn thân sẽ giảm. Điều này sẽ giảm các tác dụng không mong muốn toàn thân và tăng tác dụng tại chỗ.

Nếu đang dùng nhiều hơn một loại thuốc nhỏ mắt, các thuốc nên được dùng cách nhau ít nhất 5 phút. Thuốc mỡ tra mắt cần dùng sau cùng.

Khi thay thế một thuốc điều trị glôcôm khác bằng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav, nên ngừng dùng thuốc khác đó và bắt đầu dùng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav vào ngày tiếp theo.

Bệnh nhân phải được hướng dẫn tháo kính áp tròng trước khi nhỏ mắt và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc
- Quá mẫn với các thuốc chẹn beta khác
- Bệnh đường hô hấp phản ứng kể cả hen phế quản hoặc có tiền sử hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nặng
- Nhịp chậm xoang, hội chứng nút xoang (kể cả block xoang nhĩ), block nhĩ thất độ hai hoặc ba, suy tim rõ rệt hoặc sốc tim
- Viêm mũi dị ứng nặng
- Loạn đường giác mạc

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng chung:

Giống như các thuốc mắt dùng tại chỗ khác, travoprost và timolol được hấp thu toàn thân. Do thành phần timolol là thuốc chẹn beta, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn trên tim mạch, phổi và các tác dụng không mong muốn khác giống như quan sát thấy với các thuốc chẹn beta dùng đường toàn thân.

Đặc biệt:

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng chung:

Giống như các thuốc mắt dùng tại chỗ khác, travoprost và timolol được hấp thu toàn thân. Do thành phần timolol là thuốc chẹn beta, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn trên tim mạch, phổi và các tác dụng không mong muốn khác giống như quan sát thấy với các thuốc chẹn beta dùng đường toàn thân.

Rối loạn tim:

Ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch (như bệnh mạch vành, đau thắt ngực kiểu Prinzmetal và suy tim) và hạ huyết áp, việc điều trị với các thuốc chẹn beta nên được đánh giá cân trọng và nên cân nhắc điều trị với các hoạt chất khác. Bệnh nhân bị mắc các bệnh tim mạch nên được theo dõi các dấu hiệu xấu đi của những bệnh này và các tác dụng không mong muốn.

Do ảnh hưởng tiêu cực đến thời gian dẫn truyền, chỉ nên dùng thuốc chẹn beta một cách thận trọng cho những bệnh nhân bị block tim độ 1.

Rối loạn mạch:

Thận trọng khi điều trị thuốc cho những bệnh nhân bị xáo trộn/rối loạn tuần hoàn ngoại biên nặng (như những dạng nặng của bệnh Raynaud hoặc hội chứng Raynaud).

Rối loạn hô hấp: Các phản ứng đường hô hấp, kể cả tử vong do co thắt phế quản ở bệnh nhân bị hen đã được báo cáo sau khi dùng một số thuốc tra mắt chẹn beta.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc nhỏ mắt travoprost-timolol cho những bệnh nhân viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) mức độ nhẹ đến vừa và chỉ sử dụng nếu lợi ích vượt trội so với rủi ro tiềm ẩn.

Hạ đường huyết/bệnh tiểu đường: Thận trọng khi dùng các thuốc chẹn beta cho những bệnh nhân hạ đường huyết tự phát hoặc bị bệnh tiểu đường không ổn định do các thuốc chẹn beta có thể che dấu các dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết cấp tính.

Yếu cơ: Các thuốc chẹn beta đã được báo cáo có thể gây yếu cơ thể hiện ở các triệu chứng nhược cơ (ví dụ: song thị, sụp mí và yếu toàn thân).

Các bệnh giác mạc: Các thuốc tra mắt chẹn beta có thể gây khô mắt. Thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân có các bệnh giác mạc.

Bong hắc mạc: Bong hắc mạc đã được báo cáo với việc điều trị bằng thuốc ức chế thủy dịch (như timolol, acetazolamide) sau phẫu thuật mở bè cung mạc.

Các thuốc chẹn beta khác: Tác dụng trên áp lực nội nhãn hoặc các tác dụng chẹn beta toàn thân đã biết có thể xuất hiện khi dùng dịch nhỏ mắt TimoTrav được dùng cho các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn beta đường toàn thân. Nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng của các bệnh nhân này. Việc sử dụng hai thuốc chẹn beta tại chỗ không được khuyến cáo.

Gây mê phẫu thuật: Các thuốc tra mắt chẹn beta có thể ức chế các tác dụng chu vận beta toàn thân như adrenaline. Nên thông báo cho bác sĩ gây mê khi bệnh nhân dùng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav.

Cường giáp: Các thuốc chẹn beta có thể che dấu các dấu hiệu của bệnh cường giáp.

Sự tiếp xúc với da: Prostaglandin và các thuốc tương tự prostaglandin là các dược chất có hoạt tính sinh học có thể được hấp thu qua da. Phụ nữ mang thai hoặc có ý định mang thai nên có biện pháp phòng tránh thích hợp để tránh phơi nhiễm trực tiếp với lượng thuốc trong lọ. Trong trường hợp không may xảy ra khi tiếp xúc với một phần đáng kể lượng thuốc trong lọ, cần rửa sạch vùng đã bị tiếp xúc ngay lập tức.

Phản ứng phản vệ: Trong khi dùng các thuốc chẹn beta, những bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc phản ứng phản vệ nặng với một số dị nguyên có thể phản ứng mạnh hơn với thử thách lặp lại với các dị nguyên này và có thể không đáp ứng với liều adrenaline thông thường dùng để điều trị các phản ứng phản vệ.

Trị liệu kết hợp: Timolol có thể có tương tác với một vài thuốc khác (xem mục Tương tác thuốc). Việc sử dụng 2 thuốc prostaglandin tại chỗ không được khuyến cáo.

Tác dụng với mắt:

- Travoprost có thể làm thay đổi màu sắc mắt một cách từ từ bằng việc tăng số lượng hạt melanin trong tế bào sắc tố. Trước khi tiến hành điều trị, bệnh nhân phải được thông báo về khả năng thay đổi vĩnh viễn màu mắt. Điều trị một bên mắt có thể dẫn tới loạn sắc tố vĩnh viễn. Tác dụng lâu dài trên tế bào sắc tố và bất kỳ hậu quả nào đi kèm hiện chưa được biết đến. Sự thay đổi màu móng mắt xảy ra chậm và có thể không được nhận ra trong vài tháng đến vài năm. Sự thay đổi màu mắt chủ yếu được quan sát thấy ở những bệnh nhân có móng mắt màu hỗn hợp như nâu xanh, nâu xám, nâu vàng và nâu xanh lá cây. Tuy nhiên, hiện tượng này cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắt nâu. Một cách điển hình, sắc tố màu nâu xung quanh đồng tử lan rộng đồng tâm hướng về phía ngoại biên của mắt bị bệnh, nhưng toàn bộ móng mắt hoặc một phần móng mắt có thể chuyển sang màu nâu hơn. Sau khi ngừng điều trị, không quan sát thấy việc tăng thêm

- sắc tố mỏng mắt nâu.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, sạm da vùng quanh hốc mắt và/hoặc mí mắt có liên quan đến sử dụng travoprost đã được báo cáo.
 - Những thay đổi về mí mắt và quanh hốc mắt bao gồm cả thâm quầng mí mắt đã được quan sát thấy với các chất tương tự prostaglandin.
 - Travoprost có thể làm thay đổi từ từ lông mi ở mắt nhận điều trị. Những thay đổi này đã được quan sát thấy ở khoảng nửa bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng và bao gồm tăng độ dài, độ dày, sắc tố và/hoặc số lượng lông mi. Cơ chế thay đổi lông mi và hậu quả lâu dài của chúng hiện chưa được biết đến.
 - Trong các nghiên cứu ở khỉ, travoprost đã gây ra phì đại khe mí nhẹ. Tuy nhiên, tác dụng này không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng và được cho là riêng biệt theo loài.
 - Chưa có kinh nghiệm sử dụng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav trong các trường hợp mắt bị viêm; cũng như trong bệnh glôcôm tân mạch, glôcôm góc hẹp hoặc bẩm sinh và chỉ có rất ít kinh nghiệm trong bệnh mắt do tuyến giáp, glôcôm góc mở ở những bệnh nhân dùng thể thủy tinh giả và bệnh glôcôm sắc tố hay glôcôm giả bong bao thể thủy tinh. Nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân viêm nội nhãn thể hoạt động cũng như ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm viêm màng mắt/viêm màng bồ đào.
 - Phù hoàng điểm đã được báo cáo trong khi điều trị với các thuốc tương tự prostaglandin F2 α . Sử dụng thuốc thận trọng ở bệnh nhân không có thủy tinh thể, bệnh nhân có thủy tinh thể nhân tạo bị rách bao thể thủy tinh hậu phòng hoặc thể thủy tinh tiền phòng, hoặc ở bệnh nhân đã biết có nguy cơ phù hoàng điểm.
 - Ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dễ mắc bệnh viêm màng mắt/viêm màng bồ đào, và ở những bệnh nhân bị viêm nội nhãn tiền triển, có thể sử dụng TimoTrav một cách thận trọng.

Tá được:
Dung dịch nhỏ mắt TimoTrav có chứa benzalkonium chloride, có thể gây kích ứng và được biết đến là làm mất màu kính áp tròng mềm. Tránh để dung dịch thuốc tiếp xúc với kính áp tròng mềm.
Bệnh nhân phải được hướng dẫn tháo kính áp tròng trước khi nhỏ mắt và đợi ít nhất 15 phút trước khi đeo lại.
TimoTrav chứa macrogolglycerol hydroxystearate 40 có thể gây phản ứng trên da.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng mang thai/biện pháp tránh thai:
Dung dịch nhỏ mắt TimoTrav không được sử dụng cho phụ nữ có thể có thai trừ khi đã sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ có thai:
Travoprost có các tác dụng dược lý có hại trên thai kì và/hoặc bào thai/trẻ sơ sinh.
Không có đủ dữ liệu về sử dụng TimoTrav trong thuốc nhỏ mắt cho các phụ nữ mang thai. Không được sử dụng timolol trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.
Các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy các ảnh hưởng dị tật nhưng có thấy nguy cơ thai nhi chậm phát triển trong tư cung khi mẹ dùng các thuốc chẹn beta đường uống. Thêm vào đó, các dấu hiệu và triệu chứng chẹn beta (như chậm nhịp tim, hạ huyết áp, suy hô hấp và hạ đường huyết) đã được quan sát thấy ở trẻ sơ sinh khi các thuốc chẹn beta được dùng cho mẹ cho đến lúc sinh. Nếu sử dụng TimoTrav cho đến lúc sinh, cần theo dõi cẩn thận trẻ sơ sinh trong những ngày đầu sau sinh.
Không khuyến cáo dùng thuốc nhỏ mắt travoprost-timolol cho phụ nữ có thai trừ khi thật sự cần thiết. Xem thêm mục Cách dùng để biết thêm thông tin về việc giảm hấp thu toàn thân.

Phụ nữ cho con bú:
Chưa biết liệu travoprost trong thuốc nhỏ mắt có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy sự bài tiết travoprost và các chất chuyển hóa của nó có trong sữa mẹ. Timolol được bài tiết vào sữa mẹ có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ. Tuy nhiên, liều điều trị của timolol trong thuốc nhỏ mắt không đủ để lượng thuốc trong sữa mẹ gây ra các triệu chứng lâm sàng của chẹn beta ở trẻ sơ sinh. Xem thêm mục Cách dùng để biết thêm thông tin về việc giảm hấp thu toàn thân.

Không khuyến cáo dùng dung dịch nhỏ mắt TimoTrav cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản:
Không có dữ liệu về ảnh hưởng của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol đến khả năng sinh sản của người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy travoprost hoặc timolol không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở liều cao hơn 75 lần liều nhỏ mắt tối đa khuyến cáo cho người.

Không khuyến cáo dùng thuốc nhỏ mắt timolol cho phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol đến khả năng sinh sản của người. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy travoprost hoặc timolol không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở liều cao hơn 75 lần liều nhỏ mắt tối đa khuyến cáo cho người.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dung dịch nhỏ mắt TimoTrav không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị giác khác có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu nhìn mờ xuất hiện sau khi nhỏ mắt, bệnh nhân cần phải chờ cho tới khi nhìn rõ lại rồi mới được lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu đánh giá tương tác nào được tiến hành với travoprost hay timolol.

Có nguy cơ tăng cường tác dụng gây hạ huyết áp và/hoặc làm chậm nhịp tim đáng kể khi thuốc nhỏ mắt chẹn beta được dùng đồng thời với thuốc chẹn kênh calci hay chẹn beta đường uống, thuốc chống loạn nhịp (bao gồm cả amiodarone), glycoside trợ tim hay thuốc giả phó giao cảm hoặc guanethidine.

Có khả năng xuất hiện tăng huyết áp khi ngừng đột ngột clonidine khi dùng cùng thuốc chẹn beta.

Ức chế beta toàn thân (ví dụ: giảm nhịp tim, trầm cảm) đã được báo cáo trong quá trình điều trị kết hợp với các thuốc ức chế CYP2D6 (ví dụ quinidine, fluoxetine, paroxetine) và timolol.

Giãn đồng tử do sử dụng đồng thời thuốc tra mắt chẹn beta và adrenaline (epinephrine) đôi khi đã được báo cáo.

Thuốc chẹn beta có thể làm tăng thêm tác dụng hạ đường huyết của các thuốc điều trị đái tháo đường. Thuốc chẹn beta có thể che lấp dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết.

Các thuốc chẹn beta có thể làm giảm đáp ứng với adrenaline được dùng trong điều trị sốc phản vệ. Cần đặc biệt thận trọng đối với các bệnh nhân có tiền sử dị ứng sốc phản vệ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt về hồ sơ an toàn:

Trong nghiên cứu lâm sàng trên 2170 bệnh nhân được điều trị với thuốc nhỏ mắt travoprost-timolol, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là sung huyết mắt (12%).

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo qua các nghiên cứu lâm sàng hoặc điều tra sau lưu hành. Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn được xác định như sau: rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100 - <1/10); ít gặp (≥1/1.000 - <1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 - <1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Tần số	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp	Lo âu
	Không biết	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Chóng mặt, nhức đầu
	Không biết	Tai biến mạch máu não, ngất, dị cảm
Rối loạn mắt	Rất thường gặp	Sung huyết mắt
	Thường gặp	Viêm giác mạc chấm, nhìn mờ, khô mắt, đau mắt, ngứa mắt, khó chịu ở mắt, kích ứng mắt
	Ít gặp	Viêm giác mạc, viêm mống mắt, viêm kết mạc, tiền phòng, viêm bờ mi, sợ ánh sáng, giảm thị lực, mỏi mắt, sưng mắt, tăng chảy nước mắt, phù mí mắt, rụng lông mi, dị ứng mắt
	Hiếm gặp	Trợt giác mạc, rối loạn thị giác, sụp mi, xuất huyết kết mạc, bờ mi đóng vảy, lông xiêu, hàng lông mi thứ hai
	Không biết	Phù hoàng điểm, sụp mí mắt, rối loạn giác mạc



Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim chậm
	Hiếm gặp	Rối loạn nhịp tim, nhịp tim không đều
	Không biết	Suy tim, nhịp tim nhanh, đau ngực, đánh trống ngực
Rối loạn mạch	Ít gặp	Tăng huyết áp, hạ huyết áp
	Không biết	Phù ngoại biên
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp	Khó thở
	Hiếm gặp	Khàn tiếng, co thắt phế quản, ho, ngứa họng, đau hầu họng, khó chịu ở mũi, hội chứng ho đường hô hấp trên
	Không biết	Hen suyễn
Rối loạn tiêu hóa	Không biết	Loạn vị giác
Rối loạn gan mật	Hiếm gặp	Tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Viêm da tiếp xúc, rụng lông tóc, tăng sắc tố da (vùng quanh mắt)
	Hiếm gặp	Nổi mề đay, nám da, rụng tóc
	Không biết	Phát ban
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Hiếm gặp	Đau chân tay
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Hiếm gặp	Sắc niệu
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Hiếm gặp	Khát nước, suy nhược

Các tác dụng không mong muốn khác sau đây đã được quan sát thấy với một trong các hoạt chất và có thể xảy ra với dung dịch nhỏ mắt TimoTrav:

Travoprost

Nhóm cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Dị ứng theo mùa
Rối loạn tâm thần	Lo âu, mất ngủ
Rối loạn mắt	Tăng sắc tố móng mắt, đục thủy tinh thể, viêm màng bồ đào, viêm kết mạc có hột, giảm cảm giác ở mắt, viêm mắt, tiết gỉ mắt, kích ứng mí mắt, đôi màu lông mi, trũng mắt, chàm mí mắt, dày lông mi, viêm móng mắt thể mi, nhiễm sắc tố tiền phòng, sạm da quanh mắt
Rối loạn tai và tai trong	Ù tai
Rối loạn mạch	Giảm huyết áp tâm trương, tăng huyết áp tâm thu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hen suyễn trầm trọng hơn, viêm mũi dị ứng, chảy máu cam, rối loạn hô hấp, nghẹt mũi, khô mũi
Rối loạn tiêu hóa	Tái hoạt loét dạ dày tá tràng, rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, táo bón, khô miệng, đau bụng, buồn nôn, nôn
Rối loạn da và mô dưới da	Tróc da, kết cấu tóc bất thường, viêm da dị ứng, thay đổi màu tóc, vàng da, ngứa, mọc tóc bất thường, ban đỏ, rụng lông mi, mày
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp, đau cơ xương
Rối loạn thận và tiết niệu	Khó tiểu, tiểu không tự chủ
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược
Xét nghiệm	Tăng kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến

Timolol

Giống như các thuốc tra mắt dùng tại chỗ, timolol được hấp

niệu	
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược
Xét nghiệm	Tăng kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến

Timolol

Giống như các thuốc tra mắt dùng tại chỗ, timolol được hấp thu vào tuần hoàn toàn thân. Điều này có thể gây ra các tác dụng không mong muốn tương tự như quan sát thấy ở các thuốc chẹn beta toàn thân. Dưới đây là danh mục các tác dụng không mong muốn kể cả các phản ứng quan sát thấy ở các loại thuốc tra mắt chẹn beta. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn toàn thân sau khi nhỏ mắt thấp hơn đường dùng toàn thân.

Nhóm cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng bao gồm phù mạch, mày đay, phát ban toàn thân và tại chỗ, ngứa, sốc phản vệ.
Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng	Hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ, ác mộng, mất trí nhớ, ảo giác
Rối loạn hệ thần kinh	Thiếu máu não, gia tăng các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhược cơ
Rối loạn mắt	Các dấu hiệu và triệu chứng của kích ứng mắt (nóng, châm chích, ngứa, chảy nước mắt, đỏ mắt), bong hắc mạc sau phẫu thuật mờ bề cùng mạc, giảm nhạy cảm giác mạc, song thị
Rối loạn tim	Đau ngực, đánh trống ngực, phù, suy tim sung huyết, block nhĩ thất, ngừng tim
Rối loạn mạch	Hội chứng Raynaud, tay chân lạnh
Rối loạn hệ tiêu hóa	Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, khó tiêu, tiêu chảy, khô miệng, đau bụng, nôn mửa.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Co thắt phế quản (chủ yếu ở những bệnh nhân có tiền sử co thắt phế quản)
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban dạng vảy nến hoặc đợt cấp của bệnh vảy nến
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau cơ
Rối loạn sinh sản và tuyến vú	Rối loạn chức năng tình dục, giảm ham muốn
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dùng quá liều dung dịch nhỏ mắt TimoTrav cần rửa mắt với nước ấm.
Không có các phản ứng đặc hiệu khi nhỏ thuốc quá liều.
Trong trường hợp không may nuốt phải thuốc, các triệu chứng quá liều của chẹn beta toàn thân có thể bao gồm nhịp tim chậm, hạ huyết áp, suy tim và co thắt phế quản.
Nếu xảy ra quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Timolol không thâm tách được dễ dàng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị glôcôm, chẹn beta và co đồng tử.

Mã ATC: S01ED51

Cơ chế tác dụng:

Dung dịch nhỏ mắt TimoTrav có chứa hai hoạt chất: travoprost và timolol maleate. Hai thành phần này làm giảm áp lực nội nhãn (IOP) bằng các cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau và tác dụng kết hợp dẫn tới làm giảm nhãn áp tốt hơn so với khi sử dụng từng thành phần đơn độc.
Travoprost, một chất tương tự prostaglandin F2α, là chất chủ vận đầy đủ có tính chọn lọc cao và ái lực cao với thụ thể prostaglandin FP, và làm giảm áp lực nội nhãn bằng cách tăng thoát thủy dịch qua mạng lưới bề cùng mạc và bỏ đào cùng mạc. Sự giảm nhãn áp ở người bắt đầu trong vòng khoảng 2 giờ sau khi nhỏ mắt và đạt tác dụng tối đa trong vòng 12 giờ. Việc giảm áp lực nội nhãn đáng kể có thể được duy trì trong khoảng thời gian 24 giờ sau khi dùng một liều duy nhất.
Timolol là một tác nhân chẹn adrenergic không chọn lọc, không có hoạt tính cường giao cảm nội tại, ức chế trực tiếp cơ tim hoặc hoạt tính ổn định màng. Các nghiên cứu nhãn áp ký và đo thủy dịch bằng phương pháp đo quang fluorophotometry ở người chỉ ra rằng cơ chế tác dụng chính của timolol tại mắt có liên quan tới giảm sự hình thành thủy dịch và tăng nhẹ sự thoát thủy dịch.

Tác dụng dược lực:

Ngoài giảm áp lực nội nhãn, travoprost còn cho thấy tác dụng tăng lưu lượng máu ở đầu dây thần kinh thị giác dựa trên dữ liệu trên thỏ sau 7 ngày nhỏ mắt (1,4μg, 1 lần/ngày).
An toàn và hiệu quả lâm sàng:
Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tháng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp và

áp lực nội nhãn ban đầu trung bình trong khoảng 25 đến 27 mmHg, tác dụng hạ áp lực nội nhãn trung bình của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol khi dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng là từ 8 đến 10 mmHg. Tác dụng giảm áp lực nội nhãn trung bình của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol tương đương với latanoprost 50 µg/ml kết hợp với timolol 5 mg/ml đã được chứng minh qua tất cả các thời điểm tại tất cả các lần thăm khám.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong vòng 3 tháng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp và áp lực nội nhãn ban đầu trung bình trong khoảng 27 đến 30 mmHg, tác dụng hạ áp lực nội nhãn trung bình của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol khi dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng là từ 9 đến 12 mmHg và cao hơn đến 2 mmHg so với travoprost 40 µg/ml dùng 1 lần/ngày vào buổi tối và cao hơn 2 đến 3 mmHg so với timolol 5 mg/ml khi dùng 2 lần/ngày. Đã quan sát thấy sự giảm áp lực nội nhãn trung bình có ý nghĩa thống kê vào buổi sáng (8 giờ sáng – 24 giờ sau liều trước của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol) so với travoprost 40 µg/ml tại tất cả các lần thăm khám trong suốt quá trình nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng kéo dài 3 tháng ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp và áp lực nội nhãn ban đầu trung bình trong khoảng 23 đến 26 mmHg, tác dụng hạ áp lực nội nhãn trung bình của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol khi dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng là từ 7 đến 9 mmHg. Mặc dù thấp hơn về giá trị, sự giảm áp lực nội nhãn trung bình tương đương kết quả điều trị đạt được bởi liệu pháp điều trị kết hợp travoprost 40 µg/ml dùng 1 lần/ngày vào buổi tối và timolol 5 mg/ml dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong 6 tuần ở bệnh nhân bị glôcôm góc mở hoặc tăng nhãn áp và áp lực nội nhãn ban đầu trung bình từ 24 đến 26 mmHg, tác dụng giảm áp lực nội nhãn trung bình của dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol (sử dụng chất bảo quản polyquaternium-1) khi dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng là 8 mmHg và tương đương với dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol (sử dụng chất bảo quản benzalkonium chloride).

Điều kiện tham gia nghiên cứu là giống nhau trong các nghiên cứu lâm sàng ở trên, trừ tiêu chí áp lực nội nhãn ban đầu và đáp ứng với liệu pháp điều trị hạ nhãn áp trước đó. Tiến triển lâm sàng khi sử dụng dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol ở cả nhóm bệnh nhân chưa dùng thuốc bao giờ và nhóm bệnh nhân đang dùng thuốc. Điều kiện tham gia nghiên cứu không bao gồm sự đáp ứng kém hiệu quả với đơn trị liệu. Dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol đã được dung nạp tốt và không quan sát thấy các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

Dữ liệu có sẵn cho thấy dùng thuốc vào buổi tối có thể thuận lợi hơn cho việc làm giảm áp suất nội nhãn trung bình. Cần cân nhắc đến sự thuận tiện của bệnh nhân và khả năng tuân thủ của họ khi khuyến cáo dùng thuốc vào buổi sáng so với buổi tối.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Travoprost và timolol được hấp thu qua giác mạc. Travoprost là một tiền chất isopropyl ester được thủy phân nhanh trong giác mạc thành acid tự do có hoạt tính. Sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol ngày một lần cho các đối tượng khỏe mạnh (N=22) trong 5 ngày, nồng độ acid tự do của travoprost trong huyết tương ở dưới giới hạn định lượng trong phần lớn các mẫu (99,4%) và nói chung không phát hiện được sau một giờ dùng thuốc. Đã quan sát thấy nồng độ có thể định lượng được của acid tự do trong một vài trường hợp trong vòng một giờ sau khi dùng thuốc, trong khoảng từ 0,010 đến 0,030 ng/ml. C_{max} trung bình ở trạng thái ổn định của timolol là 1,34 ng/ml và T_{max} là khoảng 0,69 giờ sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol ngày một lần. Sau khi dùng liều nhắc lại dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol, nửa đời thải trừ trung bình ở trạng thái ổn định của timolol là 5,38 giờ.

Phân bố

Acid tự do của travoprost có thể đo được trong thủy dịch trong một vài giờ đầu dùng thuốc ở động vật và trong huyết tương người chỉ trong 1 giờ đầu sau khi nhỏ mắt dung dịch travoprost-timolol. Timolol có thể đo được trong thủy dịch ở người sau khi nhỏ mắt timolol và trong huyết tương đến 12 giờ sau khi nhỏ mắt dung dịch travoprost-timolol.

người sau khi nhỏ mắt timolol và trong huyết tương đến 12 giờ sau khi nhỏ mắt dung dịch travoprost-timolol.

Chuyển hóa

Chuyển hóa là cơ chế thanh thải chính cho cả travoprost và acid tự do của nó. Con đường chuyển hóa toàn thân đối với acid tự do của travoprost giống với con đường chuyển hóa của prostaglandin F2 α nội sinh được đặc trưng bởi sự khử liên kết đôi 13-14, oxy hóa 15-hydroxyl thành dạng keton và phân cắt β -oxy hóa mạch bên của acid carboxylic.

Timolol được chuyển hóa theo hai con đường. Một đường tạo ra một mạch bên ethanolamine trên vòng thiadiazole và đường thứ hai tạo ra một mạch bên ethanolic trên nitơ morpholine và một mạch bên thứ hai tương tự với một nhóm carbonyl ngay cạnh nitơ. T_{1/2} trong huyết tương của timolol đạt được sau 4 giờ nhỏ mắt với dung dịch nhỏ mắt travoprost-timolol.

Thải trừ

Travoprost dạng acid tự do và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu qua thận. Ít hơn 2% liều nhỏ mắt của travoprost được tái tạo trong nước tiểu dưới dạng acid tự do. Khoảng 20% liều timolol được bài tiết ở dạng không đổi trong nước tiểu và phần còn lại được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 túi x 1 lọ x 2,5 ml

Hộp 3 túi x 1 lọ x 2,5 ml

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng sau khi mở nắp lần đầu: 4 tuần.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Balkanpharma-Razgrad AD

68 Aprilsko vastanie Blvd., Razgrad 7200, Bungary.

CƠ SỞ XUẤT XƯỞNG

Pharmathen SA

Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Hy Lạp