

- DUNG DỊCH NHỎ MẮT ĐIỀU TRỊ KHÔ MẮT -

Rx Dung dịch nhỏ mắt DIQUAS®

<Natri diquafosol>



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

[THÀNH PHẦN]

Thành phần hoạt chất: Mỗi lọ 5 mL chứa 150 mg natri diquafosol.

Thành phần tá dược: Dibasic natri phosphat hydrat, dinatri edetat hydrat, natri clorid, kali clorid, dung dịch clohexidin gluconat, acid hydrocloric loãng, natri hydroxyd và nước tinh khiết.

[DẠNG BẢO CHẾ]

Diquas là dung dịch nhỏ mắt thân nước, trong, không màu, vô khuẩn. Sản phẩm có pH 7,2 - 7,8 và áp lực thẩm thấu 1,0 - 1,1.

[CHỈ ĐỊNH]

Khô mắt kết hợp với các rối loạn biểu mô kết - giác mạc đi kèm với bất thường nước mắt.

Chỉ định này được dựa trên các kết quả của nghiên cứu lâm sàng pha 3 ở những bệnh nhân có xét nghiệm Schirmer khi không gây tê ≤ 5 mm/5 phút và kết quả nhuộm fluorescein ≥ 3 điểm của thang 9 điểm.

[LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

Thuốc nhỏ mắt

Thông thường, mỗi lần nhỏ vào mắt 1 giọt, 6 lần/ngày.

Xử lý thuốc sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

[CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC]

- Đường dùng: Chỉ dùng để nhỏ mắt.

- Khi dùng:

+ Chỉ dẫn bệnh nhân cần thận không chạm trực tiếp đầu lọ thuốc vào mắt để tránh nhiễm bẩn thuốc.

+ Khi dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, nên nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.

- Hiệu quả của thuốc chưa được chứng minh trong thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân khô mắt có xét nghiệm Schirmer khi không gây tê > 5 mm/5 phút nhưng có thời gian phá vỡ màng phim nước mắt (BUT) ≤ 5 giây.

[SỬ DỤNG TRONG NHI KHOA]

Tính an toàn của thuốc này đối với trẻ sinh thiếu cân, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ hoặc trẻ em chưa được thiết lập. (Chưa có kinh nghiệm lâm sàng.)

[SỬ DỤNG KHI CÓ THAI, SINH ĐẼ HOẶC CHO CON BÚ]

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng diquafosol ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hay gián tiếp đối với độc tính sinh sản.

Chỉ dùng thuốc này cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng có thai nếu lợi ích điều trị dự tính hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra do dùng thuốc.

Chưa có thông tin về độc tính của sản phẩm này trên thai nhi.

Không rõ diquafosol và/hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị với thuốc này.

[ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC]

Như với bất kỳ điều trị tại mắt nào, nếu xảy ra nhìn mờ thoáng qua khi nhỏ thuốc, hướng dẫn bệnh nhân không lái xe hoặc vận hành máy móc cho tới khi nhìn rõ.

[TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ TƯƠNG KỶ]

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện với diquafosol. Nếu bệnh nhân cần dùng nhiều hơn một thuốc nhỏ mắt, phải nhỏ cách nhau ít nhất 5 phút.

Tương kỷ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỷ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

[TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN]

Các tác dụng không mong muốn (kể cả những thay đổi bất thường về trị số xét nghiệm) đã được báo cáo ở 155 trong số 655 bệnh nhân (23,7%) trong các thử nghiệm lâm sàng thực hiện ở Nhật Bản trước khi thuốc được phê duyệt. Các tác dụng không mong muốn chính là kích ứng mắt ở 44 bệnh nhân (6,7%), tiết gỉ mắt ở 31 bệnh nhân (4,7%), sung huyết kết mạc ở 24 bệnh nhân (3,7%), đau mắt ở 18 bệnh nhân (2,7%), ngứa mắt ở 16 bệnh nhân (2,4%), cảm giác có vật lạ trong mắt ở 14 bệnh nhân (2,1%) và khó chịu ở mắt ở 7 bệnh nhân (1,1%), v.v...

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở 202 trong số 3.196 bệnh nhân (6,3%) trong nghiên cứu quan sát hậu mãi ở Nhật Bản. Các tác dụng không mong muốn chính là kích ứng mắt ở 30 bệnh nhân (0,9%), tiết gỉ mắt ở 30 bệnh nhân (0,9%), đau mắt ở 22 bệnh nhân (0,7%), tăng chảy nước mắt ở 20 bệnh nhân (0,6%) và viêm bờ mi ở 19 bệnh nhân (0,6%), v.v...

Nếu quan sát thấy tác dụng không mong muốn, nên có biện pháp xử trí thích hợp kể cả ngưng dùng thuốc.

Tỉ lệ mắc	Loại	Không rõ tỉ lệ mắc	≥ 5%	Từ 0,1% đến < 5%
Quá mẫn cảm		-	-	Viêm bờ mi
Mắt		Rối loạn biểu mô giác mạc (viêm giác mạc sởi, viêm giác mạc nông, trợt xước giác mạc, v.v...), viêm kết mạc	Kích ứng mắt	Tiết gỉ mắt, sung huyết kết mạc, đau mắt, ngứa mắt, cảm giác có vật lạ trong mắt, khó chịu khi nhìn, xuất huyết dưới kết mạc, cảm giác bất thường ở mắt (cảm giác khô mắt, cảm giác lạ ở mắt, cảm giác dính mắt), nhìn mờ, sợ ánh sáng, chảy nước mắt
Khác		-	-	Đau đầu, tăng bạch cầu ái toan và tăng ALT (GPT)

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

[QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ]

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc.

Bệnh nhân nên được tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

[ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ]

1. Đặc tính dược lực học

Cơ chế tác dụng

Natri diquafosol kích thích sự bài tiết nước và chất nhầy bằng cách tác động lên thụ thể P2Y2 trên biểu mô kết mạc và màng tế bào goblet và làm tăng nồng độ ion canxi trong tế bào.

Tác động kích thích bài tiết nước mắt kể cả chất nhầy

- Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt động vật bình thường (thỏ và chuột) làm tăng sự bài tiết nước mắt và chất nhầy ở các tế bào kết mạc.

- Nhỏ liều đơn natri diquafosol vào mắt của mẩu chuột bị khô mắt làm tăng bài tiết nước mắt. Dùng liều lặp lại làm tăng nồng độ chất nhầy ở các mô kết mạc.

Cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc

Nhỏ liều lặp lại natri diquafosol 6 lần mỗi ngày trong 4 tuần làm cải thiện tổn thương biểu mô giác mạc ở mẩu chuột bị khô mắt theo cách thức phụ thuộc liều, và cho thấy hiệu quả tối đa ở nồng độ 1% hoặc cao hơn. Liều lặp lại natri diquafosol 1% trong 2 tuần cho thấy hiệu quả cải thiện tối đa khi nhỏ hàng ngày trên 6 lần.

2. Đặc tính dược động học

Nồng độ trong huyết tương

Sau khi nhỏ dung dịch natri diquafosol ở các nồng độ 0,3%, 1%, 3% hoặc 5% vào mắt người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh một giọt, 1 lần/ngày trong một ngày, 6 lần/ngày trong một ngày hoặc 6 lần/ngày trong 7 ngày, nồng độ trong huyết tương của diquafosol và các chất chuyển hóa đã được định lượng. Các nồng độ trong huyết tương của diquafosol đều ở dưới giới hạn dưới của định lượng (2ng/mL) tại mọi thời điểm ở tất cả các tình nguyện viên. Các nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa (UTP, UDP, UMP và uridin) không ảnh hưởng đến nồng độ sinh lý của các chất này bắt nguồn từ các thành phần nội sinh.

(Lưu ý: nồng độ đã được phê duyệt của sản phẩm này là 3%).

Phân bố đến các mô mắt ở động vật

(Thỏ)

Sau khi nhỏ liều đơn dung dịch nhỏ mắt ¹⁴C-natri diquafosol 3% vào mắt thỏ, phóng xạ đã được phân bố đến các mô ngoài nhãn cầu bao gồm kết mạc và giác mạc, và đạt nồng độ phóng xạ tối đa tại giác mạc và kết mạc sau khi dùng thuốc 5 phút. Sau đó, phóng xạ giảm xuống 4 - 30% các nồng độ tối đa sau khi dùng thuốc 24 giờ.

Chuyển hóa

(Ở người, *in vitro*)

Phản ứng chuyển hóa *in vitro* sử dụng huyết tương người và microsom gan người chứng minh rằng natri diquafosol được chuyển hóa nhanh chóng, và UMP, uridin và uracil đã được tạo ra.

(Thỏ)

Sau khi nhỏ dung dịch nhỏ mắt ¹⁴C-natri diquafosol 3% vào mắt thỏ 30 phút, khó phát hiện được diquafosol trong các mô nhãn cầu, và thay vào đó, UTP, UDP, UMP, uridin và uracil đã được phát hiện.

3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng

Độc tính cấp (xấp xỉ liều gây chết)

Loài	Đường dùng	
	Đường tĩnh mạch	
Chuột	185 mg/kg	
Chó	> 370 mg/kg	

Độc tính nhãn cầu

Các dung dịch nhỏ mắt natri diquafosol 1, 3, 5 và 8% đã được nhỏ vào mắt thỏ 7 lần/ngày trong 9 tháng. Các kết quả cho thấy mặc dù đã quan sát thấy các triệu chứng kích ứng nhãn cầu nhẹ ở các nhóm được nhỏ natri diquafosol từ 3% trở lên, các triệu chứng này không đi kèm sự thay đổi mô bệnh học, và khả năng hồi phục đã được quan sát với nồng độ lên tới 5%. Vì vậy, nồng độ được coi như không quan sát thấy ảnh hưởng bất lợi là 5%.

4. Các nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu pha 3 (nghiên cứu so sánh, mù đôi, ngẫu nhiên, sử dụng dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% là thuốc đối chứng).

Trong nghiên cứu pha 3 ở các bệnh nhân khô mắt, Diquas (ở 144 bệnh nhân bao gồm 36 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's) làm giảm điểm nhuộm fluorescein* ở giác mạc tương đương và giảm điểm nhuộm rose bengal* ở giác mạc và kết mạc thấp hơn đáng kể so với dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% (là thuốc đối chứng được dùng ở 142 bệnh nhân bao gồm 32 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's).

Bảng so sánh điểm nhuộm fluorescein*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=142)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-2,12±0,14	-2,08±0,13
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,03 [-0,405 đến 0,338]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% (trung bình ± độ lệch chuẩn)

Bảng so sánh điểm nhuộm rose bengal*

	Diquas (n=144)	0,1% HA (n=141)
Lượng thay đổi (Ở tuần 4 hoặc khi ngưng dùng thuốc)	-3,06±0,19	-2,38±0,18
Sự khác nhau giữa các nhóm [Khoảng tin cậy 95% (Diquas - 0,1% HA)]	-0,67 [-1,18 đến -0,16]	

0,1% HA: dung dịch nhỏ mắt natri hyaluronat tinh khiết 0,1% (trung bình ± độ lệch chuẩn)

Nghiên cứu dài hạn (pha 3)

Trong một nghiên cứu nhỏ thuốc dài hạn ở các bệnh nhân khô mắt (ở 244 bệnh nhân bao gồm 9 bệnh nhân có hội chứng Sjögren's và 2 bệnh nhân có hội chứng Stevens-Johnson), nhóm nhỏ thuốc Diquas cho thấy điểm nhuộm fluorescein* ở giác mạc thấp hơn và điểm nhuộm rose bengal* ở giác mạc và kết mạc thấp hơn trong suốt giai đoạn 52 tuần nhỏ thuốc, và hiệu quả tiếp tục được kéo dài lâu hơn so với trước khi nhỏ thuốc.

* Phương pháp chấm điểm trong các nghiên cứu lâm sàng

Trong phương pháp nhuộm fluorescein, mức độ nặng của tổn thương giác mạc được xếp loại theo thang 9 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm fluorescein ở 3 vị trí (trên, giữa và dưới của giác mạc) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm.

Trong phương pháp nhuộm rose bengal, mức độ nặng của tổn thương giác mạc và kết mạc được xếp loại theo thang 15 điểm bằng cách chấm điểm mức độ nhuộm rose bengal ở 5 vị trí (trên, giữa và dưới của giác mạc, kết mạc phía mũi và kết mạc phía thái dương) trong đó mỗi vị trí được xếp loại từ 0 đến 3 điểm.

[QUY CÁCH ĐÓNG GÓI]

Hộp 1 lọ nhựa 5 mL.

[BẢO QUẢN]

Bảo quản dưới 30°C trong bao bì kín.

[HẠN DÙNG]

Hạn dùng của sản phẩm là 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sử dụng trong vòng 1 tháng sau khi mở nắp.

Không sử dụng sản phẩm sau ngày hết hạn.

[TIÊU CHUẨN]

Tiêu chuẩn cơ sở

[CƠ SỞ SẢN XUẤT]

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Văn phòng: 9-19, Shimoshinjo 3-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka, Nhật Bản

Nhà máy Noto: 2-14, Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Nhật Bản