

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **AGBOSEN[®] 125**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Bosentan (Dưới dạng Bosentan monohydrat)..... 125 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Pregelatinized starch, Microcrystallin cellulose 101, Natri starch glycolat, Povidon K30, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titan dioxid, Talc, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80, Oxid sắt vàng, Oxid sắt đỏ.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng, một mặt trơn, một mặt có gạch ngang, kích thước 6,5 mm x 12,5 mm.

Chỉ định:

Điều trị tăng áp lực động mạch phổi (Pulmonary arterial hypertension - PAH) ở bệnh nhân có các triệu chứng nhóm III theo Tổ chức y tế thế giới, để cải thiện khả năng luyện tập và làm giảm tỷ lệ trường hợp xấu về lâm sàng.

Hiệu quả cải thiện đã thấy trong:

- Tăng áp lực động mạch phổi nguyên phát (vô căn và di truyền).
- Tăng áp lực động mạch phổi thứ phát sau xơ cứng bì không kèm bệnh phổi kẽ rõ rệt.
- Tăng áp lực động mạch phổi do luồng thông chủ - phổi và hội chứng Eisenmenger.

Một số cải thiện cũng đã được ghi nhận ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi có các triệu chứng nhóm II theo Tổ chức y tế thế giới.

Làm giảm số lượng vết loét chi mới trên bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống có loét tiến triển.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Uống vào buổi sáng hoặc tối, cùng hoặc không cùng với thức ăn, thuốc nên uống cùng với nước.

Liều dùng:

Tăng áp lực động mạch phổi:

Người lớn:

Liều khởi đầu 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần và sau đó tăng đến liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Liều dùng cho trẻ em từ 1 tuổi trở lên là 2 mg/kg thể trọng. Tăng liều hoặc tăng tần suất dùng thuốc không mang lại lợi ích lâm sàng bổ sung.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở trẻ sơ sinh do lợi ích của việc dùng thuốc chưa được chứng minh.

Kiểm soát trong trường hợp tình trạng lâm sàng xấu đi:

Trong trường hợp tình trạng lâm sàng xấu hơn khi đã dùng thuốc trong 8 tuần, nên xem xét thay đổi trị liệu khác. Tuy nhiên, một số trường hợp đã có đáp ứng sau 4 đến 8 tuần điều trị bổ sung.

Trong trường hợp diễn tiến lâm sàng xấu hơn trong giai đoạn muộn, tức đã điều trị với bosentan trong vài tháng, cần phải đánh giá lại việc điều trị. Một số bệnh nhân không đáp ứng với bosentan

liều 125 mg/2 lần/ngày có thể được cải thiện đôi chút khả năng luyện tập khi tăng liều 250 mg/2 lần/ngày. Tuy nhiên cần đánh giá lợi ích/rủi ro cẩn thận.

Ngưng điều trị

Khi ngưng điều trị, cần nhắc giảm liều dần dần (giảm một nửa liều trong 3 đến 7 ngày để tránh tình trạng lâm sàng xấu đi) đồng thời với thay thế một liệu pháp khác.

Xơ cứng bì hệ thống có loét tiền triển:

Người lớn:

Liều khởi đầu 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần và sau đó tăng đến liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho thấy, chỉ định này giới hạn trong thời gian 6 tháng. Cần thường xuyên đánh giá sự đáp ứng trong điều trị và sự cần thiết tiếp tục điều trị.

Trẻ em:

Không có số liệu an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Đối tượng đặc biệt:

Suy gan:

Bosentan chống chỉ định ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ trung bình đến nặng. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (ví dụ: Child-Pugh class A).

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang chạy thận.

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

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

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bosentan hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Dùng đồng thời với cyclosporin A (gây tăng rõ rệt nồng độ huyết tương của bosentan).

Suy gan vừa hoặc nặng (Child-Pugh class B hoặc C).

Bệnh nhân có aminotransferase cao (> 3 lần so với giới hạn trên của bình thường).

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Hiệu quả của bosentan chưa được xác định ở những bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng. Nên xem xét chuyển sang một liệu pháp khác ở giai đoạn nghiêm trọng của bệnh (ví dụ như epoprostenol) nếu tình trạng lâm sàng xấu đi.

Cần nhắc giữa lợi ích/nguy cơ của bosentan chưa được xác định ở bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch phổi có các triệu chứng nhóm I theo Tổ chức y tế thế giới.

Chỉ được bắt đầu điều trị với bosentan nếu huyết áp tâm thu cao hơn 85 mmHg.

Chức năng gan:

Bosentan chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Nồng độ aminotransferase gan nên được đo trước khi bắt đầu điều trị, 1 lần/tháng trong quá trình điều trị và 2 tuần sau khi tăng liều.

Không nên bắt đầu điều trị với bosentan ở những bệnh nhân có nồng độ aminotransferase cao gấp 3 lần giới hạn trên của bình thường (ULN).

Nếu nồng độ aminotransferase cao gấp 3 - 5 lần ULN trong quá trình điều trị, nên ngưng sử dụng bosentan hay giảm liều và theo dõi nồng độ aminotransferase mỗi 2 tuần. Nếu mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, có thể tiếp tục liệu pháp điều trị hay bắt đầu lại, nhưng nồng độ aminotransferase nên được kiểm tra sau 3 ngày, sau 2 tuần và mỗi tháng.

Nếu nồng độ aminotransferase tăng gấp 5 - 8 lần ULN, nên ngưng dùng bosentan và theo dõi nồng độ aminotransferase mỗi 2 tuần. Khi các mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, xem xét việc điều trị trở lại.

Nếu nồng độ tăng hơn 8 lần ULN hay có những triệu chứng lâm sàng liên quan đến tổn thương gan hay tăng bilirubin toàn phần cao gấp 2 lần, ngưng điều trị và không xem xét việc điều trị trở lại với bosentan.

Nồng độ hemoglobin:

Điều trị với bosentan có liên quan giữa liều và giảm nồng độ hemoglobin. Nên kiểm tra nồng độ hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị, mỗi tháng trong 4 tháng đầu và sau đó hàng quý. Nếu giảm rõ rệt nồng độ hemoglobin, cần đánh giá thêm để xác định nguyên nhân và nhu cầu điều trị cụ thể. Trong giai đoạn sau khi tiếp thị, các trường hợp thiếu máu đòi hỏi phải truyền máu đã được báo cáo.

Phụ nữ có khả năng mang thai:

Vì bosentan có thể làm cho các thuốc tránh thai nội tiết không có hiệu quả và có tính đến nguy cơ tăng áp lực động mạch phổi xấu đi khi mang thai cũng như các tác động gây quái thai trên động vật, lưu ý:

- Không được bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ trừ khi họ thực hiện biện pháp tránh thai đáng tin cậy và kết quả của thử nghiệm mang thai trước khi điều trị là âm tính.
- Thuốc tránh thai nội tiết không thể là phương pháp ngừa thai duy nhất trong quá trình điều trị với bosentan.
- Các xét nghiệm kiểm tra thai hàng tháng được khuyến cáo trong quá trình điều trị để cho phép phát hiện sớm có thai.

Bệnh tắc tĩnh mạch phổi:

Các trường hợp bị phù phổi đã được báo cáo với thuốc giãn mạch (chủ yếu là prostacyclin) khi dùng cho người có bệnh tắc tĩnh mạch phổi. Nếu các dấu hiệu của phù phổi xảy ra khi dùng bosentan, cần xem xét khả năng có bệnh tắc tĩnh mạch phổi kết hợp và phải ngưng dùng bosentan.

Bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi có rối loạn tâm thất trái:

Không có nghiên cứu cụ thể nào được thực hiện ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi và rối loạn chức năng thất trái. Khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu giữ nước (ví dụ tăng cân) ở bệnh nhân, nhất là khi bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu. Nếu điều này xảy ra, bắt đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc nên tăng liều thuốc lợi tiểu. Điều trị với thuốc lợi tiểu nên được xem xét ở những bệnh nhân có dấu hiệu giữ nước trước khi bắt đầu điều trị bằng bosentan.

Tăng áp lực động mạch phổi trên bệnh nhân nhiễm HIV:

Kinh nghiệm sử dụng bosentan trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi và nhiễm HIV đang điều trị bằng thuốc kháng virus còn hạn chế. Một nghiên cứu về tương tác thuốc giữa bosentan và lopinavir + ritonavir trên người khỏe cho thấy có tăng nồng độ bosentan.

Khi bắt đầu điều trị bằng bosentan trên bệnh nhân phải dùng thuốc ức chế protease kiểu ritonavir, cần theo dõi cẩn thận sự dung nạp với bosentan trên bệnh nhân. Do có thể các tương tác ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc kháng virus, bệnh nhân nhiễm HIV cần được theo dõi cẩn thận, đặc biệt chú ý, trong giai đoạn khởi đầu, có nguy cơ hạ huyết áp và ảnh hưởng đến xét nghiệm chức năng gan. Tăng nguy cơ độc tính gan lâu dài và các tác dụng phụ về huyết học có thể được loại trừ khi bosentan được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng virus. Do khả năng tương tác liên quan đến tác dụng gây ra của bosentan trên CYP450, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp kháng virus, những bệnh nhân này cũng cần được theo dõi cẩn thận về tình trạng nhiễm HIV.

Tăng áp lực động mạch phổi thứ phát do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):

Sự an toàn và khả năng dung nạp của bosentan đã được điều tra trong một nghiên cứu 12 tuần, trên 11 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi thứ phát do COPD nặng (giai đoạn III của phân loại GOLD). Đã quan sát thấy sự gia tăng thông khí và giảm sự bão hòa oxy, và tác dụng phụ

thường gặp nhất là khó thở, điều này được giải quyết khi ngưng bosentan.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác:

Không dùng đồng thời bosentan và cyclosporin A.

Không dùng đồng thời bosentan với glibenclamid, fluconazol và rifampicin.

Cần tránh dùng đồng thời cả thuốc ức chế CYP3A4 và thuốc ức chế CYP2C9 với bosentan.

Thuốc này chứa lactose:

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ có thai:

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (gây quái thai, gây độc cho phôi). Không có dữ liệu đáng tin cậy về việc sử dụng bosentan ở phụ nữ có thai. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. Chống chỉ định bosentan trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ có khả năng sinh đẻ:

Trước khi bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ có khả năng mang thai, nên kiểm tra chắc chắn người bệnh không mang thai, tư vấn thích hợp về phương pháp ngừa thai đáng tin cậy, và bắt đầu phương pháp ngừa thai đáng tin cậy. Bệnh nhân và người điều trị phải biết rằng do các tương tác dược động học tiềm ẩn, bosentan có thể làm các biện pháp tránh thai nội tiết không có hiệu quả. Do đó, phụ nữ có khả năng sinh đẻ không được sử dụng các biện pháp tránh thai nội tiết (bao gồm cả dạng uống, tiêm chích, qua da hoặc cấy ghép) như là phương pháp ngừa thai duy nhất, phải sử dụng biện pháp tránh thai bổ sung hoặc thay thế một cách đáng tin cậy.

Thời kỳ cho con bú:

Không biết liệu bosentan có bài tiết vào sữa mẹ hay không, vì vậy không nên cho con bú trong thời gian điều trị với bosentan.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu cụ thể nào được tiến hành để đánh giá tác động trực tiếp của bosentan đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, bosentan có thể gây hạ huyết áp, có triệu chứng chóng mặt, thị lực mờ hoặc ngất nên có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Cytochrom P450:

Bosentan là một chất cảm ứng của cytochrom P450 (CYP) isoenzym CYP2C9 và CYP3A4. Do đó, nồng độ trong huyết tương của thuốc được chuyển hóa bởi các isoenzym này sẽ giảm khi dùng phối hợp với bosentan. Liều lượng của các thuốc này có thể cần phải được điều chỉnh sau khi bắt đầu, thay đổi liều hoặc ngưng dùng phối hợp với bosentan.

Bosentan được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4. Ức chế các isoenzym này có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương (xem ketoconazol). Ảnh hưởng của thuốc ức chế CYP2C9 đối với nồng độ bosentan chưa được nghiên cứu. Cần thận khi dùng phối hợp.

Fluconazol và các chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4: Dùng chung với fluconazol, là chất ức chế chủ yếu CYP2C9, nhưng ở một mức độ đối với CYP3A4, có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Sự kết hợp này không được khuyến khích. Tương tự, không nên dùng đồng thời cả thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol hoặc ritonavir) và một chất ức chế CYP2C9 (như voriconazol) với bosentan.

Ketoconazol: Dùng chung với ketoconazol làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Không cần phải điều chỉnh liều bosentan nhưng phải xem xét khả năng tăng tác dụng của bosentan.

Cyclosporin A: Nồng độ bosentan trong huyết tương tăng trong khi nồng độ cyclosporin giảm, vì

vậy chống chỉ định dùng đồng thời bosentan và cyclosporin A (chất ức chế calcineurin).

Tacrolimus, sirolimus: Dùng chung tacrolimus hoặc sirolimus với bosentan có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương tương tự như dùng đồng thời với cyclosporin A. Dùng chung với bosentan có thể làm giảm nồng độ tacrolimus và sirolimus trong huyết tương. Do đó, không nên dùng bosentan và tacrolimus hoặc sirolimus. Bệnh nhân dùng phối hợp thuốc cần được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng phụ liên quan đến bosentan, tacrolimus và sirolimus.

Glibenclamid: Dùng đồng thời bosentan 125 mg 2 lần/ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ glibenclamid trong huyết tương xuống 40%, có thể làm giảm đáng kể hiệu ứng hạ đường huyết. Nồng độ bosentan trong huyết tương cũng giảm 29%. Thêm vào đó, tỷ lệ tăng aminotransferase được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị đồng thời hai thuốc này, do đó không nên phối hợp. Không có dữ liệu về tương tác với các sulfonylurê khác.

Rifampicin: Ở 9 người tình nguyện bình thường dùng đồng thời bosentan 125 mg 2 lần/ngày trong 7 ngày cùng với rifampicin, là một chất cảm ứng mạnh CYP2C9 và CYP3A4, làm giảm nồng độ bosentan trong huyết tương xuống 58%, và mức giảm này có thể đạt tới gần 90% ở 1 trường hợp cá biệt. Do đó, tác dụng của bosentan giảm đáng kể khi phối hợp với rifampicin, không nên dùng đồng thời rifampicin và bosentan.

Lopinavir + ritonavir (cùng với các thuốc ức chế protease khác có ritonavir):

Trên những người tình nguyện bình thường, dùng đồng thời bosentan 125 mg hai lần/ngày với lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg hai lần/ngày trong 9,5 ngày làm tăng nồng độ ban đầu của bosentan khoảng 48 lần so với những người chỉ dùng bosentan. Vào ngày thứ 9, nồng độ bosentan trong huyết tương cao gấp 5 lần so với những người chỉ dùng bosentan. Khi dùng đồng thời bosentan với lopinavir + ritonavir, hoặc các chất ức chế protease khác có ritonavir, cần theo dõi khả năng dung nạp bosentan của bệnh nhân.

Sau khi dùng chung bosentan trong 9,5 ngày, nồng độ lopinavir và ritonavir trong huyết tương giảm xuống mức không đáng kể về mặt lâm sàng (khoảng 14% và 17%). Các hiệu ứng tương tự có thể xảy ra với các chất ức chế protease khác có ritonavir.

Các thuốc kháng retrovirus khác: Không có khuyến cáo cụ thể đối với các thuốc kháng retrovirus hiện có khác do thiếu dữ liệu. Do độc tính gan gây ra bởi nevirapin, có thể làm tăng độc tính của bosentan, vì vậy khuyến cáo không dùng phối hợp các thuốc này.

Các thuốc tránh thai hormon:

Dùng đồng thời bosentan 125 mg hai lần/ngày trong 7 ngày với một liều duy nhất thuốc ngừa thai chứa norethisteron 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg làm giảm AUC của norethisteron và ethinyl estradiol tương ứng là 14% và 31%. Tuy nhiên, tỷ lệ phơi nhiễm giảm lần lượt là 56% và 66% ở một số trường hợp riêng biệt. Vì vậy, khi đang điều trị với bosentan nếu phụ nữ chỉ dùng các thuốc tránh thai chứa hormon bao gồm các dạng thuốc uống, tiêm và cấy dưới da có thể không là phương pháp ngừa thai chắc chắn.

Warfarin: Dùng bosentan đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của warfarin. Kinh nghiệm lâm sàng khi dùng bosentan cùng với warfarin ở bệnh nhân PAH không làm thay đổi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) hoặc liều warfarin.

Ngoài ra, tần suất thay đổi liều warfarin trong các nghiên cứu do thay đổi INR hoặc do các tác dụng phụ tương tự nhau giữa những bệnh nhân dùng bosentan và giả dược. Không cần điều chỉnh liều warfarin và các thuốc chống đông máu tương tự dùng đường uống khi bắt đầu điều trị với bosentan. Tuy nhiên cần tăng cường theo dõi INR, đặc biệt là khi bắt đầu dùng bosentan và thời gian điều chỉnh liều.

Simvastatin và các statin khác: Dùng bosentan đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của simvastatin và các statin khác được chuyển hóa qua CYP3A4. Cần xem xét khả năng giảm hiệu lực của statin, theo dõi nồng độ cholesterol huyết sau khi bắt đầu dùng bosentan và điều chỉnh liều statin nếu cần thiết. Nồng độ bosentan trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi simvastatin dùng đồng thời.

Epoprostenol: Dữ liệu hạn chế thu được từ một nghiên cứu trên 10 bệnh nhân nhi được phối hợp

39279-C
TY CP
PHARM
V AN

bosentan và epoprostenol cho thấy sau khi dùng đơn liều và đa liều, giá trị C_{max} và AUC của bosentan tương tự ở bệnh nhân có hoặc không có truyền liên tục epoprostenol.

Sildenafil: Dùng bosentan đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của sildenafil và tăng nồng độ huyết tương của bosentan. Cần thận trọng khi dùng kết hợp, theo dõi những phản ứng lâm sàng và tác dụng phụ, chỉnh liều nếu cần thiết.

Digoxin: Bosentan không có tương tác dược động học có ý nghĩa với digoxin.

Tương kỵ của thuốc:

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

Tác dụng không mong muốn:

Điều trị bằng bosentan có liên quan đến tăng aminotransferase trong gan và giảm nồng độ hemoglobin. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là nhức đầu, phù nề/giữ nước, xét nghiệm chức năng gan bất thường và thiếu máu/giảm hemoglobin.

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Rất thường gặp:

Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu.

Rối loạn gan mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Rối loạn chung: Phù, giữ nước.

Thường gặp:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu, giảm hemoglobin.

Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn (bao gồm viêm da, ngứa và phát ban).

Rối loạn hệ thần kinh: Ngất.

Rối loạn tim: Đánh trống ngực.

Rối loạn mạch máu: Đỏ bừng, hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Sung huyết mũi.

Rối loạn tiêu hóa: Trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy.

Rối loạn da và mô dưới da: Ban đỏ.

Ít gặp:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.

Rối loạn gan mật: Tăng aminotransferase liên quan đến viêm gan (và có thể làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan) và/hoặc vàng da.

Hiếm gặp:

Rối loạn hệ miễn dịch: Sốc quá mẫn và/hoặc phù mạch.

Rối loạn gan mật: Xơ gan, suy gan.

Chưa rõ tần suất:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu hoặc hemoglobin giảm đòi hỏi phải truyền hồng cầu.

Rối loạn mắt: Mờ mắt.

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

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Triệu chứng quá liều thường gặp nhất là nhức đầu nhẹ đến vừa, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mờ mắt, tăng nhịp tim. Quá liều nặng có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần sự hỗ trợ tim mạch tích cực.

Xử trí:

Điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ là chủ yếu. Bosentan không được loại bỏ bằng

lọc máu.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc tim mạch.

Mã ATC: C02KX01.

Bosentan là một chất đối kháng thụ thể endothelin kép (ERA) với ái lực cho cả thụ thể endothelin A và B (ET_A và ET_B). Bosentan làm giảm cả sức cản của phổi và hệ thống mạch máu dẫn đến tăng hiệu suất của tim mà không làm tăng nhịp tim.

Hormon thần kinh endothelin-1 (ET-1) là một trong những thuốc co mạch vành có thể gây ra sự xơ hóa, tăng sinh tế bào, phì đại tim và tái tạo tế bào. Những ảnh hưởng này được trung gian bởi endothelin gắn với thụ thể ET_A và ET_B nằm trong nội mô và các tế bào cơ trơn mạch máu. Nồng độ ET-1 trong mô và huyết tương tăng lên trong một số rối loạn tim mạch và các bệnh mô liên kết, bao gồm cả bệnh tăng áp lực động mạch phổi (PAH), xơ cứng da, suy tim cấp và mãn tính, thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp và xơ vữa động mạch, cho thấy vai trò gây bệnh của ET-1 trong những bệnh này. Trong PAH và suy tim, nếu không có sự tương tác của thụ thể endothelin, nồng độ ET-1 tăng cao tương quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tiên lượng của những bệnh này.

Bosentan là một thuốc đối kháng đặc hiệu và cạnh tranh ở các thụ thể của endothelin tít ET_A và ET_B. Bosentan có ái lực hơi cao hơn đối với thụ thể ET_A so với thụ thể ET_B. Bosentan đặc biệt đối kháng với thụ thể ET và không liên kết với các thụ thể khác.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Sinh khả dụng tuyệt đối của bosentan ở người tình nguyện bình thường khoảng 50% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 3 - 5 giờ.

Phân bố: Bosentan gắn kết ở mức cao (>98%) với protein huyết tương, chủ yếu với albumin. Bosentan không thâm nhập vào hồng cầu.

Chuyển hóa, thải trừ: Bosentan được thải trừ qua đường mật sau khi chuyển hóa trong gan do cytochrom P450 isoenzym, CYP2C9 và CYP3A4. Ít hơn 3% liều uống được tìm thấy trong nước tiểu. Bosentan tạo thành 3 chất chuyển hóa, và chỉ có một trong số đó có hoạt tính dược lý và chất chuyển hóa này chủ yếu được thải trừ không thay đổi qua mật. Bosentan là chất gây cảm ứng enzym CYP2C9, CYP3A4 và có thể cả CYP2C19.

Quy cách đóng gói:

Hộp 03, 10 vi x 10 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang

Cơ sở sản xuất: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

Tel: 0296.3857300 Fax: 0296.3857301

An Giang, ngày 29 tháng 11 năm 2019

TL. Tổng giám đốc

PTGD. Quản lý Chất lượng



DS. Phạm Thị Bích Thủy

