

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Deliptil 62,5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Để xa tầm tay trẻ em.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất: Bosentan 62,5 mg
(Dưới dạng bosentan monohydrat 64,541 mg)

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, pregelatinized starch, povidon K30, natri starch glycolat, magnesi stearat, hypromellose 606, macrogol 6000, bột talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình tròn, 2 mặt khum, màu hồng vàng.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) để cải thiện khả năng gắng sức và các triệu chứng ở bệnh nhân nhóm III theo phân loại chức năng của WHO. Hiệu quả trong:

- PAH nguyên phát (vô căn và di truyền)
- PAH thứ phát sau xơ cứng bì mà không có bệnh phổi kẽ đáng kể.
- PAH liên quan đến các shunt chủ-phổi bẩm sinh và sinh lý của hội chứng Eisenmenger.

Cũng nhận thấy được một số cải thiện ở bệnh nhân PAH nhóm II theo phân loại chức năng của WHO.

Giảm loét đầu ngón mới ở bệnh nhân bị xơ cứng bì toàn thân và đang loét đầu ngón.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Tăng huyết áp động mạch phổi

Việc điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng huyết áp động mạch phổi.

Người lớn

Liều bắt đầu: 62,5 mg x 2 lần/ ngày trong 4 tuần và sau đó tăng dần đến liều duy trì 125 mg x 2 lần/ ngày. Liều này cũng áp dụng khi bắt đầu lại bosentan sau thời gian gián đoạn điều trị.

Trẻ em

Nồng độ bosentan trong huyết tương ở trẻ bị PAH từ 1-15 tuổi thấp hơn so với người lớn và không tăng khi tăng liều bosentan trên 2 mg/ kg hoặc tăng tần suất dùng thuốc từ 2 lần/ ngày lên 3 lần/ ngày. Tăng liều hoặc tăng tần suất dùng thuốc không mang lại lợi ích lâm sàng bổ sung.

Trẻ bị PAH từ 1 tuổi trở lên, liều bắt đầu và duy trì: 2 mg/ kg sáng và tối.

Ở trẻ sơ sinh bị tăng huyết áp động mạch phổi dai dẳng (PPHN), lợi ích của bosentan chưa được chứng minh trong điều trị chăm sóc tiêu chuẩn. Không có khuyến nghị nào về liều dùng trong trường hợp này.

Xử trí trong trường hợp PAH xấu đi

Trường hợp PAH xấu đi (ví dụ: khoảng cách đi bộ thử nghiệm 6 phút giảm ít nhất 10% so với trước điều trị) mặc dù điều trị bosentan trong ít nhất 8 tuần (liều mục tiêu trong ít nhất 4

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



tuần), nên xem xét các liệu pháp điều trị thay thế. Tuy nhiên, một số bệnh nhân không có đáp ứng sau 8 tuần điều trị với bosentan có thể đáp ứng tốt sau khi bổ sung thêm 4-8 tuần điều trị.

Trường hợp PAH xấu đi xảy ra muộn mặc dù đã điều trị bằng bosentan (sau vài tháng điều trị), nên đánh giá lại điều trị. Một số bệnh nhân không đáp ứng tốt với 125 mg bosentan x 2 lần/ ngày có thể cải thiện ít khả năng gắng sức của họ khi tăng liều lên 250 mg x 2 lần/ ngày. Đánh giá cẩn thận lợi ích/ nguy cơ và lưu ý rằng độc tính đối với gan phụ thuộc vào liều lượng.

Ngừng điều trị

Kinh nghiệm hạn chế trong việc ngừng bosentan đột ngột ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi. Không có bằng chứng ghi nhận sự dội ngược cấp tính. Tuy nhiên, để tránh những trường hợp xấu đi có thể xảy ra do hiệu ứng dội ngược, nên giảm liều từ từ (giảm một nửa liều trong 3-7 ngày). Nên tăng cường theo dõi trong thời gian ngừng điều trị. Nếu quyết định ngừng bosentan, nên ngưng dần dần trong khi áp dụng điều trị thay thế.

Xơ cứng bì toàn thân đang loét đầu ngón

Việc điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh xơ cứng bì toàn thân.

Người lớn

Liều bắt đầu: 62,5 mg x 2 lần/ ngày trong 4 tuần, sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg x 2 lần/ ngày. Liều này cũng áp dụng khi bắt đầu lại bosentan sau thời gian gián đoạn điều trị.

Thời gian điều trị với bosentan cho chỉ định này không quá 6 tháng.

Nên thường xuyên đánh giá lại đáp ứng của bệnh nhân với điều trị và nhu cầu tiếp tục điều trị. Đánh giá cẩn thận lợi ích so với nguy cơ có tính đến độc tính trên gan của bosentan.

Trẻ em

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân dưới 18 tuổi. Dữ liệu dược động học không có sẵn ở trẻ em.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Bosentan được chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A).

Suy thận

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

Người cao tuổi

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

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Uống thuốc vào buổi sáng và buổi tối với nước, cùng với thức ăn hoặc không.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với bosentan monohydrat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan từ trung bình đến nặng (Child-Pugh loại B hoặc C).
- Các aminotransferase gan: aspartat aminotransferase (AST) và/ hoặc alanin aminotransferase (ALT) lớn hơn 3 lần giới hạn trên (ULN).
- Dùng đồng thời ciclosporin A.
- Mang thai.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh con nhưng không dùng các phương pháp tránh thai đáng tin cậy.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Hiệu quả của bosentan chưa được xác định ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp động mạch phổi nặng. Nên xem xét chuyển sang liệu pháp điều trị khuyến cáo ở giai đoạn nặng của bệnh (ví dụ: epoprostenol) nếu tình trạng lâm sàng xấu đi.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Lợi ích/ nguy cơ của bosentan chưa được thiết lập ở những bệnh nhân thuộc nhóm I theo phân loại chức năng về tăng huyết áp động mạch phổi.

Chỉ nên bắt đầu dùng bosentan nếu huyết áp tâm thu toàn thân cao hơn 85 mmHg.

Bosentan không được chứng minh chữa lành các vết loét ngón hiện có.

Chức năng gan

Tăng các aminotransferase gan liên quan đến bosentan phụ thuộc vào liều lượng, aspartat aminotransferase và alanin aminotransferase (AST và/ hoặc ALT). Thay đổi men gan thường xảy ra trong vòng 26 tuần đầu điều trị nhưng cũng có thể xảy ra muộn trong điều trị. Nguy cơ rối loạn chức năng gan cũng có thể tăng khi dùng đồng thời bosentan với các thuốc ức chế bơm xuất muối mật (ví dụ: rifampicin, glibenclamid và ciclosporin A), nhưng số liệu có sẵn hạn chế.

Nồng độ aminotransferase gan phải được đo trước khi bắt đầu điều trị và sau đó hàng tháng trong thời gian điều trị với bosentan. Ngoài ra, mức aminotransferase gan phải đo 2 tuần sau khi tăng liều bất kỳ.

Khuyến nghị trong trường hợp tăng ALT/ AST:

Mức ALT/ AST	Khuyến nghị điều trị và theo dõi
> 3 và ≤ 5 × ULN	Kết quả nên được xác nhận lại bằng xét nghiệm gan lần thứ 2; quyết định dựa trên cơ sở từng bệnh nhân để tiếp tục dùng bosentan, có thể giảm liều hoặc ngừng bosentan. Nên tiếp tục theo dõi mức aminotransferase ít nhất 2 tuần một lần. Nếu nồng độ aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, cần xem xét tiếp tục hoặc dùng lại bosentan theo các điều kiện được mô tả dưới đây.
> 5 và ≤ 8 × ULN	Kết quả nên được xác nhận lại bằng xét nghiệm gan lần thứ 2; nên ngừng điều trị và theo dõi nồng độ aminotransferase ít nhất 2 tuần một lần. Nếu nồng độ aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, cần xem xét dùng lại bosentan theo các điều kiện được mô tả dưới đây.
> 8 × ULN	Phải ngừng điều trị và không được dùng lại bosentan.

Trong trường hợp có các triệu chứng lâm sàng liên quan của tổn thương gan như: buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, hôn mê hoặc mệt mỏi bất thường, hội chứng giống cúm (đau khớp, đau cơ, sốt), **phải ngừng điều trị và không được bắt đầu dùng lại bosentan.**

Bắt đầu lại điều trị

Chỉ nên bắt đầu điều trị lại bằng bosentan nếu lợi ích của việc điều trị vượt trội hơn các nguy cơ tiềm ẩn và khi nồng độ aminotransferase gan nằm trong giá trị trước khi điều trị. Nên hỏi thêm ý kiến của bác sĩ gan mật.

Nồng độ aminotransferase sau đó phải được kiểm tra trong vòng 3 ngày sau khi tái sử dụng, sau đó kiểm tra lại lần nữa sau 2 tuần, và sau đó theo các khuyến nghị ở trên.

Nồng độ hemoglobin

Điều trị bằng bosentan có liên quan đến việc giảm nồng độ hemoglobin liên quan đến liều lượng. Nên kiểm tra nồng độ hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị, hàng tháng trong 4 tháng đầu tiên và hàng quý sau đó. Nếu xảy ra giảm nồng độ hemoglobin, cần tiến hành đánh giá và điều tra thêm để xác định nguyên nhân và cần điều trị cụ thể.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

- Vì bosentan có thể làm cho các biện pháp tránh thai nội tiết không hiệu quả và có nguy cơ tăng huyết áp phổi xấu đi khi mang thai cũng như các tác dụng gây quái thai được quan sát thấy ở động vật: Không được bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi họ thực hiện các biện pháp tránh thai đáng tin cậy và kết quả của thử thai trước điều trị âm tính.

- Thuốc tránh thai nội tiết không thể là phương pháp tránh thai duy nhất trong thời gian điều trị bằng bosentan.

- Nên thử thai hàng tháng trong thời gian điều trị để phát hiện thai sớm.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Bệnh tắc tĩnh mạch phổi

Các trường hợp phù phổi đã được ghi nhận khi dùng thuốc giãn mạch (chủ yếu là prostacyclin) cho bệnh nhân tắc tĩnh mạch phổi. Do đó, nên cân nhắc khả năng mắc bệnh tắc tĩnh mạch khi xảy ra các dấu hiệu phù phổi ở bệnh nhân PAH khi dùng bosentan.

Tăng huyết áp động mạch phổi ở bệnh nhân đồng thời suy thất trái

Bệnh nhân được khuyến cáo nên theo dõi các dấu hiệu giữ nước (ví dụ: tăng cân), đặc biệt nếu bệnh nhân đồng thời bị rối loạn chức năng tâm thu nghiêm trọng. Nếu điều này xảy ra, nên bắt đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu, hoặc tăng liều lượng thuốc lợi tiểu hiện có. Điều trị bằng thuốc lợi tiểu nên được xem xét ở những bệnh nhân có bằng chứng giữ nước trước khi bắt đầu điều trị bằng bosentan.

Tăng huyết áp động mạch phổi liên quan đến nhiễm HIV

Khi điều trị bằng bosentan được bắt đầu ở những bệnh nhân cần tăng chất ức chế protease - ritonavir, ngay khi bắt đầu giai đoạn khởi đầu cần được theo dõi chặt chẽ khả năng dung nạp bosentan của bệnh nhân, nguy cơ hạ huyết áp và các xét nghiệm chức năng gan. Tăng rủi ro dài hạn về độc tính trên gan và các tác dụng phụ về huyết học không thể được loại trừ khi dùng bosentan kết hợp với các thuốc kháng virus. Do khả năng xảy ra các tương tác liên quan đến tác dụng của bosentan trên CYP450, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp kháng retrovirus, nên theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này về việc lây nhiễm HIV của họ.

Tăng áp động mạch phổi thứ phát sau bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)

Tính an toàn và khả năng dung nạp của bosentan đã được nghiên cứu kéo dài 12 tuần ở 11 bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát sau COPD nặng (giai đoạn III của phân loại GOLD). Tăng thông khí phút và sự giảm độ bão hòa oxy được quan sát thấy, và tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là chứng khó thở, nên ngừng bosentan trong trường hợp này.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

Chống chỉ định dùng đồng thời bosentan và ciclosporin A.

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

Nên tránh dùng đồng thời cả chất ức chế CYP3A4 và chất ức chế CYP2C9 với bosentan.

Sản phẩm thuốc này có natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là “không chứa natri”.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Người ta không biết liệu bosentan có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Cho con bú không được khuyến khích trong điều trị bằng bosentan.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

Trước khi bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, cần lưu ý để chắc chắn bệnh nhân không có thai. Bệnh nhân cần được kiểm tra, đưa ra lời khuyên phù hợp về các phương pháp tránh thai đáng tin cậy và bắt đầu áp dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy. Người bệnh và người kê đơn phải biết rằng do khả năng tương tác dược động học, bosentan có thể gây ra tác dụng với nội tiết tố, biện pháp tránh thai nội tiết tố sẽ không hiệu quả. Vì vậy, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không được sử dụng biện pháp tránh thai nội tiết tố (bao gồm các dạng uống, tiêm hoặc cấy que dưới da) là phương pháp tránh thai duy nhất mà phải sử dụng một biện pháp tránh thai bổ sung hoặc phương pháp tránh thai thay thế đáng tin cậy. Nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về biện pháp tránh thai nên đưa ra lời khuyên cho từng bệnh nhân, nên tham khảo ý kiến bác sĩ phụ khoa. Vì có thể thất bại trong việc tránh

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



thai bằng nội tiết tố trong quá trình điều trị bằng bosentan, đồng thời cũng lưu ý đến nguy cơ bệnh phổi tăng huyết áp xấu đi nghiêm trọng khi mang thai, xét nghiệm tầm soát mang thai hàng tháng trong quá trình điều trị bằng bosentan được khuyến khích để phát hiện sớm thai kỳ.

Khả năng sinh sản:

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tác dụng lên tinh hoàn. Trong một nghiên cứu điều tra tác động của bosentan lên tinh hoàn ở bệnh nhân PAH nam, 8 trong số 24 bệnh nhân cho thấy nồng độ tinh trùng giảm so với mức cơ bản ít nhất 42% sau 3 hoặc 6 tháng điều trị bằng bosentan. Dựa trên những phát hiện này và dữ liệu tiền lâm sàng, không thể loại trừ rằng bosentan có thể có tác động bất lợi lên quá trình sinh tinh ở nam giới. Ở trẻ em nam, ảnh hưởng lâu dài đến khả năng sinh sản không thể loại trừ sau khi điều trị bằng bosentan.

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

Không có nghiên cứu cụ thể nào được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng trực tiếp của bosentan đến khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tuy nhiên, bosentan có thể gây hạ huyết áp, với các triệu chứng chóng mặt, mờ mắt hoặc ngất có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác

Bosentan là chất cảm ứng isoenzym cytochrom P450 (CYP) CYP2C9 và CYP3A4. *In vitro*, bosentan cảm ứng CYP2C19. Do đó, nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi các isoenzym này sẽ giảm khi dùng đồng thời bosentan. Liều lượng của các thuốc này có thể cần được điều chỉnh sau khi bắt đầu điều trị đồng thời với bosentan.

Bosentan được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4. Sự ức chế các isoenzym này có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Ảnh hưởng của chất ức chế CYP2C9 lên nồng độ bosentan không đã được nghiên cứu. Nên dùng thận trọng kết hợp này.

Fluconazol và các chất ức chế khác của CYP2C9 và CYP3A4: Dùng đồng thời với fluconazol, ức chế chủ yếu CYP2C9, nhưng ở một mức độ nào đó cũng có thể ức chế CYP3A4, có thể dẫn đến nồng độ trong huyết tương của bosentan tăng đáng kể. Kết hợp không được khuyến khích. Vì lý do tương tự, dùng đồng thời cả hai chất ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol hoặc ritonavir) và một chất ức chế CYP2C9 (như voriconazol) với bosentan không được khuyến khích.

Ciclosporin A: chống chỉ định dùng đồng thời bosentan và ciclosporin A (một chất ức chế calcineurin). Cơ chế của sự tương tác này rất có thể là ức chế sự hấp thu protein vận chuyển qua trung gian bosentan vào tế bào gan nhờ ciclosporin. Nồng độ ciclosporin A (chất nền CYP3A4) trong máu giảm xuống xấp xỉ 50%. Điều này rất có thể do bosentan cảm ứng CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus: dùng đồng thời bosentan có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của tacrolimus và sirolimus. Do đó, không nên dùng đồng thời bosentan và tacrolimus hoặc sirolimus. Nếu cần thiết phải kết hợp nên theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn liên quan đến bosentan và nồng độ sirolimus, nồng độ tacrolimus trong máu.

Glibenclamid: dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ trong huyết tương của glibenclamid 40% (một chất nền CYP3A4), dẫn đến khả năng làm giảm đáng kể tác dụng hạ đường huyết. Nồng độ bosentan trong huyết tương cũng giảm 29%. Ngoài ra, tỷ lệ tăng cao aminotransferase tăng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời 2 thuốc này. Cả glibenclamid và bosentan đều ức chế bơm xuất muối mật, điều này có thể giải thích cho việc tăng aminotransferase. Không nên sử dụng kết hợp này. Không có dữ liệu về tương tác với các sulfonylure khác.

Rifampicin: dùng chung bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày với rifampicin (chất cảm ứng mạnh CYP2C9 và CYP3A4) ở 9 đối tượng khỏe mạnh trong 7 ngày làm giảm 58% nồng độ

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



bosentan trong huyết tương. Tác dụng của bosentan sẽ giảm đáng kể khi dùng chung với rifampicin. Không khuyến cáo dùng đồng thời rifampicin và bosentan.

Dữ liệu của các chất cảm ứng CYP3A4 khác, ví dụ: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin và *St. John's wort* bị hạn chế, nhưng dùng đồng thời các thuốc này sẽ làm giảm phơi nhiễm toàn thân của bosentan. Không thể loại trừ việc giảm đáng kể hiệu quả về mặt lâm sàng.

Các thuốc kháng retrovirus khác: không có khuyến cáo cụ thể nào liên quan đến các thuốc kháng retrovirus hiện có khác do thiếu dữ liệu. Do độc tính gan rõ rệt của nevirapin, có thể làm tăng thêm độc tính gan của bosentan, kết hợp không được khuyến khích sử dụng.

Thuốc tránh thai nội tiết: phối hợp bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày trong 7 ngày với một liều uống duy nhất với thuốc tránh thai chứa norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 mcg làm giảm AUC của norethisteron và ethinylestradiol lần lượt là 14% và 31%. Tuy nhiên, mức độ phơi nhiễm có thể giảm xuống tương ứng 56% và 66% trong từng cá nhân. Do đó, các biện pháp tránh thai dựa trên hormon đơn thuần, bất kể con đường sử dụng (uống, tiêm, thẩm thấu qua da hoặc cấy dưới da), không được coi là các phương pháp tránh thai đáng tin cậy.

Warfarin: Không cần điều chỉnh liều đối với warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống tương tự khi bắt đầu dùng bosentan, nhưng khuyến cáo tăng cường theo dõi INR, đặc biệt là trong giai đoạn bắt đầu dùng bosentan và giai đoạn tăng liều.

Simvastatin: dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ trong huyết tương của simvastatin (chất nền CYP3A4) và chất chuyển hóa acid β -hydroxy có hoạt tính của nó lần lượt là 34% và 46%. Nồng độ bosentan trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi simvastatin dùng đồng thời. Theo dõi mức cholesterol và nên xem xét điều chỉnh liều lượng.

Ketoconazol: dùng đồng thời trong 6 ngày bosentan 62,5 mg x 2 lần/ ngày với ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương khoảng 2 lần. Không điều chỉnh liều của bosentan. Tuy nhiên, khi kết hợp với chất ức chế CYP3A4, những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9, nồng độ bosentan trong huyết tương có nguy cơ tăng cao hơn, do đó dẫn đến các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.

Epoprostenol: kết hợp bosentan và epoprostenol cho thấy rằng sau khi dùng cả liều đơn và đa liều, C_{max} và AUC của bosentan tương tự nhau ở những bệnh nhân có hoặc không truyền epoprostenol liên tục.

Sildenafil: phối hợp bosentan 125 mg 2 lần/ ngày (trạng thái ổn định) với sildenafil 80 mg x 3 lần/ ngày (lúc trạng thái ổn định) dùng đồng thời trong 6 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm AUC sildenafil 63% và tăng AUC bosentan 50%. Nên thận trọng được khi dùng chung trong trường hợp này.

Bosentan (125 mg x 2 lần/ ngày) làm giảm phơi nhiễm toàn thân của tadalafil (40 mg x 1 lần/ ngày) 42% và C_{max} 27% sau khi dùng chung nhiều liều. Tadalafil không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm (AUC và C_{max}) của bosentan hoặc chất chuyển hóa.

Digoxin: dùng chung trong 7 ngày bosentan 500 mg x 2 lần/ ngày với digoxin làm giảm AUC, C_{max} và C_{min} của digoxin lần lượt là 12%, 9% và 23%. Cơ chế của tương tác này có thể là cảm ứng P-glycoprotein. Tương tác này không chắc có liên quan đến lâm sàng.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhức đầu (11,5%), phù/ giữ nước (13,2%), bất thường xét nghiệm chức năng gan (10,9%) và thiếu máu/ giảm hemoglobin (9,9%).

Điều trị bằng bosentan liên quan đến việc tăng aminotransferase gan phụ thuộc liều lượng và giảm nồng độ hemoglobin.

Tần suất: *Rất thường gặp*, $ADR \geq 1/10$; *Thường gặp*, $1/100 \leq ADR < 1/10$; *Ít gặp*, $1/1000 \leq ADR < 1/100$; *Hiếm gặp*, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$; *Không biết tần số*.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Hệ cơ quan	Tần suất	Các phản ứng có hại
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, giảm nồng độ hemoglobin
	Ít gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu
	Không biết tần suất	Thiếu máu hoặc hemoglobin giảm cần truyền tế bào hồng cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Phản ứng quá mẫn (bao gồm viêm da, ngứa và phát ban)
	Hiếm gặp	Sốc phản vệ và/ hoặc phù mạch
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Nhức đầu
	Thường gặp	Ngất
Rối loạn trên mắt	Không biết tần suất	Nhìn mờ
Rối loạn trên tim	Thường gặp	Đánh trống ngực
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Đỏ bừng mặt, hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Thường gặp	Nghẹt mũi
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Bất thường xét nghiệm chức năng gan
	Ít gặp	Tăng aminotransferase liên quan viêm gan (bao gồm đợt cấp của viêm gan tiềm ẩn) và/ hoặc vàng da
	Hiếm gặp	Xơ gan, suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Ban đỏ
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Rất thường gặp	Phù, giữ nước

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Bosentan đã được dùng một liều duy nhất lên đến 2400 mg cho đối tượng khỏe mạnh và lên đến 2000 mg/ ngày trong 2 tháng ở bệnh nhân mắc một bệnh khác không phải tăng huyết áp động mạch phổi. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất là nhức đầu cường độ nhẹ đến trung bình.

Quá liều ồ ạt có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần hỗ trợ tim mạch tích cực. Đã có ghi nhận trường hợp dùng quá liều 10 000 mg bosentan của một bệnh nhân nam tuổi vị thành niên. Bệnh nhân này đã có các triệu chứng buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chóng mặt, đồ mờ hôi và nhìn mờ. Người này hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ được hỗ trợ huyết áp.

Lưu ý: Bosentan không bị loại bỏ qua thẩm phân máu.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc hạ huyết áp, thuốc điều trị tăng huyết áp động mạch phổi.

Mã ATC: C02KX01

Cơ chế tác động

Bosentan là một chất đối kháng thụ thể endothelin kép (ERA) có ái lực với cả endothelin A và B receptor (ET_A và ET_B). Bosentan làm giảm sức cản mạch máu toàn thân và phổi dẫn đến tăng cung lượng tim mà không làm tăng nhịp tim.

Neurohormon endothelin-1 (ET-1) là một trong những chất co mạch mạnh nhất được biết đến và cũng có thể thúc đẩy quá trình xơ hóa, tăng sinh tế bào, phì đại và tái tạo tim, và tiền

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



viêm. Những tác dụng này do endothelin gắn với thụ thể ET_A và ET_B nằm trong nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu. Nồng độ $ET-1$ trong mô và huyết tương tăng lên trong một số bệnh rối loạn tim mạch và bệnh mô liên kết, bao gồm tăng huyết áp động mạch phổi, xơ cứng bì, suy tim cấp và mãn tính, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp toàn thân và xơ vữa động mạch, cho thấy vai trò gây bệnh của $ET-1$ trong các bệnh này. Trong tăng huyết áp động mạch phổi và suy tim, trường hợp không có đối kháng thụ thể endothelin, nồng độ $ET-1$ tăng cao tương quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tiên lượng của các bệnh này.

Bosentan cạnh tranh với sự liên kết của $ET-1$ và các peptit ET khác với cả thụ thể ET_A và ET_B , có ái lực cao hơn một chút với thụ thể ET_A ($K_i = 4,1-43$ nanomolar) hơn là với thụ thể ET_B ($K_i = 38-730$ nanomolar). 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

Ở người khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối của bosentan là 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 liên kết nhiều với protein huyết tương (> 98%), chủ yếu là albumin. Bosentan không xâm nhập vào hồng cầu. Thể tích phân bố (V_{ss}) khoảng 18 lít được xác định sau khi tiêm tĩnh mạch liều 250 mg.

Chuyển hóa và thải trừ

Sau một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 250 mg, độ thanh thải là 8,2 L/ giờ. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) là 5,4 giờ. Khi dùng nhiều liều, nồng độ bosentan trong huyết tương giảm dần xuống còn 50% -65% so với nồng độ bosentan sau khi dùng liều duy nhất. Sự giảm này có thể là do tự cảm ứng các enzym gan chuyển hóa. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3-5 ngày. Bosentan được thải trừ qua mật sau khi chuyển hóa ở gan bởi các isoenzym cytochrom P450, CYP2C9 và CYP3A4. Ít hơn 3% liều uống đã dùng được phục hồi trong nước tiểu.

Bosentan tạo thành 3 chất chuyển hóa và chỉ một trong số này có hoạt tính dược lý. Chất chuyển hóa này được thải trừ nguyên vẹn chủ yếu qua đường mật. Sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính lớn hơn ở những người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân bị ứ mật, sự phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính có thể tăng lên.

Bosentan là chất cảm ứng CYP2C9 và CYP3A4 và có thể cả CYP2C19 và P-glycoprotein. Trong *in vitro*, bosentan ức chế bơm xuất muối mật trong nuôi cấy tế bào gan.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Dược động học đã được nghiên cứu ở trẻ em trong 4 nghiên cứu lâm sàng (BREATH-3, FUTURE 1, FUTURE 3 và FUTURE 4). Do dữ liệu còn hạn chế ở trẻ em dưới 2 tuổi nên dược động học vẫn chưa đặc trưng ở lứa tuổi này.

Dựa trên những phát hiện trong các nghiên cứu BREATHE-3, FUTURE 1 và FUTURE 3, có vẻ như việc tiếp xúc với bosentan đạt đến trạng thái ổn định ở liều thấp hơn ở trẻ em so với người lớn và liều cao hơn 2 mg/kg 2 lần mỗi ngày (4mg/kg 2 lần mỗi ngày hoặc 2 mg/kg 3 lần mỗi ngày) sẽ không dẫn đến phơi nhiễm bosentan nhiều hơn ở trẻ em.

Trong nghiên cứu FUTURE 4 tiến hành ở trẻ sơ sinh, nồng độ bosentan tăng chậm và liên tục trong khoảng thời gian dùng liều đầu tiên, dẫn đến nồng độ phơi nhiễm thấp (AUC_{0-12} trong máu toàn phần: 164 ng·giờ/mL, n=11). Ở trạng thái ổn định, AUC là 6,165 ng·giờ/mL (CV: 133%, n=7), tương tự với mức phơi nhiễm quan sát được ở bệnh nhân trưởng thành dùng PAH 125 mg 2 lần mỗi ngày và có tính đến tỷ lệ phân bố trong máu/huyết tương là 0,6.

Hậu quả của những phát hiện này liên quan đến nhiễm độc gan vẫn chưa được biết rõ. Giới tính và việc sử dụng đồng thời epoprostenol tiêm tĩnh mạch không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của bosentan.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) quan sát thấy không có thay đổi nào liên quan đến dược động học. AUC ở trạng thái ổn định của bosentan cao hơn 9% và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính, Ro 48-5033, ở bệnh nhân suy gan nhẹ cao hơn 33% so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Dược động học của bosentan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại C. Bosentan được chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng, tức là Child-Pugh loại B hoặc C.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15–30 mL/ phút), nồng độ bosentan trong huyết tương giảm khoảng 10%. Nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa của bosentan tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận so với người có chức năng thận bình thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đang lọc máu. Dựa trên các đặc tính hóa lý và mức độ liên kết cao với protein, bosentan dự kiến sẽ không bị loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng cách thẩm phân máu.

13. ĐƠN VỊ ĐÓNG GÓI NHỎ NHẤT, QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 14 viên; Hộp 2 vỉ x 14 viên; Hộp 4 vỉ x 14 viên; Hộp 8 vỉ x 14 viên.
Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 6 vỉ x 10 viên; Hộp 10 vỉ x 10 viên.
Hộp 1 chai x 100 viên; Hộp 1 chai x 200 viên.

14. HẠN DÙNG CỦA THUỐC:

36 tháng kể từ ngày sản xuất
Sau khi mở nắp dùng trong vòng 6 tháng

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9
ĐT: (028) 38687347
930C4, đường C, khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, phường Thạnh Mỹ Lợi, TP. Thủ Đức,
TP. Hồ Chí Minh.

Ngày 16 tháng 04 năm 2024
Tổng Giám Đốc


Huỳnh Nguyên Thanh