

Maosenbo

Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Dễ xa tâm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

MAOSENBO 62,5

- Thành phần được chất: Bosentan (dạng bosentan monohydrat) 62,5 mg.
- Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, lactose monohydrat, tinh bột tiền gelatin hóa, natri starch glycolat, kollidon K30, magnesi stearat, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ.

MAOSENBO 125

- Thành phần được chất: Bosentan (dạng bosentan monohydrat) 125 mg.
- Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin hóa, natri starch glycolat, kollidon K30, magnesi stearat, acid stearic, HPMC 615, HPMC 606, PEG 6000, titan dioxyd, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- MAOSENBO 62,5: Viên nén tròn, bao phim màu cam nhạt, hai mặt lõm, một mặt có khắc chữ thấp, bề đôi được.
- MAOSENBO 125: Viên nén hình caplet, bao phim màu cam nhạt, một mặt có khắc rãnh ngang giữa hai chữ "H", "S", bề đôi được.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng áp động mạch phổi (PAH) để cải thiện khả năng luyện tập và triệu chứng ở bệnh nhân thuộc nhóm III theo phân loại chức năng của WHO. Thuốc có hiệu quả trên:

- Tăng áp động mạch phổi nguyên phát (vốn căn và di truyền).
- Tăng áp động mạch phổi thứ phát do xơ cứng mà không có bệnh phổi kẽ.
- Tăng áp động mạch phổi kết hợp luồng thông chủ phổi bẩm sinh và hội chứng Eisenmenger.
- Một số cải thiện cũng được quan sát thấy ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi nhóm II theo phân loại chức năng của WHO.

MAOSENBO được chỉ định để làm giảm số lượng các vết loét đầu chi mới ở bệnh nhân xơ cứng hệ thống và loét chi tiến triển.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tăng huyết áp động mạch phổi

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

Người lớn

- Liều khởi đầu: 62,5 mg/lần x 2 lần/ngày, dùng trong 4 tuần. Sau đó tăng lên liều duy trì: 125 mg/lần x 2 lần/ngày. Sử dụng liều tương tự với các trường hợp điều trị lại sau khi đã ngưng dùng thuốc.

Trẻ em

- Dữ liệu nghiên cứu được động học ở trẻ em cho thấy nồng độ trong huyết tương của trẻ em từ 1 - 15 tuổi thấp hơn người lớn và không tăng khi tăng liều lên trên 2 mg/kg hoặc tăng số lần dùng từ 2 lần/ngày lên 3 lần/ngày. Tăng liều hoặc tăng số lần dùng thuốc không làm tăng hiệu quả lâm sàng.
- Liều khởi đầu và liều duy trì cho trẻ em từ 1 tuổi trở lên: 2 mg/kg, vào buổi sáng và buổi tối.
- Ở trẻ sơ sinh có tăng huyết áp phổi dai dẳng, chưa có bằng chứng về hiệu quả của bosentan. Không khuyến cáo sử dụng MAOSENBO cho trẻ sơ sinh.

Làm trầm trọng thêm các triệu chứng lâm sàng

- Trong trường hợp làm trầm trọng thêm các triệu chứng lâm sàng (giảm khoảng cách đi bộ trong 6 phút ít nhất 10% so với trước khi điều trị) sau ít nhất 8 tuần điều trị, cần xem xét sử dụng liều pháp thay thế. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân không có đáp ứng sau 8 tuần điều trị có thể thu được đáp ứng tốt sau khi điều trị thêm 4 - 8 tuần.

- Trong trường hợp làm trầm trọng thêm các triệu chứng lâm sàng sau vài tháng điều trị, cần đánh giá lại liệu pháp điều trị. Một số bệnh nhân không có đáp ứng cải thiện khả năng luyện tập với liều 125 mg hai lần mỗi ngày có thể thu được đáp ứng tốt hơn khi tăng liều lên 250 mg hai lần mỗi ngày. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ để tính trên gan khi tăng liều.

Ngưng điều trị

- Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc ngưng điều trị bosentan đột ngột. Không có bằng chứng về việc xuất hiện trở lại các triệu chứng. Tuy nhiên để tránh sự trầm trọng của các triệu chứng lâm sàng do sự phục hồi bệnh, cần giảm liều từ từ (giảm 1 nửa liều trong 3 - 7 ngày). Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi ngưng dùng thuốc.

Giảm liều thuốc từ từ kết hợp với sử dụng liệu pháp khác thay thế.

Xơ cứng hệ thống và loét chi tiến triển

Việc điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị xơ cứng hệ thống.

Người lớn

- Liều khởi đầu: 62,5 mg/lần x 2 lần/ngày, dùng trong 4 tuần, sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg/lần x 2 lần/ngày. Sử dụng liều tương tự với các trường hợp điều trị lại sau khi đã ngưng dùng thuốc.
- Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho thấy chỉ định này giới hạn trong 6 tháng.
- Cần cân nhắc lợi ích nguy cơ khi sử dụng bosentan, đặc biệt là độc tính trên gan.

Trẻ em

- Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Liều dùng trên các đối tượng đặc biệt

- Suy gan: MAOSENBO chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng, không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ.
- Suy thận: không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận, bệnh nhân thẩm phân máu.
- Người cao tuổi: không cần chỉnh liều ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Cách dùng

- Dùng đường uống với nước, vào buổi sáng và tối, có thể sử dụng cùng với thức ăn hoặc không.
- Nếu một lần quên dùng thuốc, uống ngay khi nhớ ra và uống liều tiếp theo như thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bosentan monohydrat hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan trung bình đến nặng.
- Nồng độ enzym gan aspartat aminotransferase (AST) và/hoặc alanin aminotransferase (ALT) lớn hơn 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Sử dụng đồng thời với cyclosporin A.
- Phụ nữ có thai, người có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Hiệu quả của MAOSENBO trên bệnh nhân tăng áp động mạch phổi (PAH) nặng chưa được thiết lập. Khuyến cáo sử dụng liều pháp khác ở bệnh nhân PAH nặng nếu tình trạng lâm sàng xấu đi.
- So sánh lợi ích nguy cơ chưa được thực hiện ở bệnh nhân có triệu chứng PAH thuộc nhóm I.
- Chỉ sử dụng MAOSENBO khi huyết áp tâm thu lớn hơn 85 mmHg.
- MAOSENBO không có tác dụng làm lành các vết loét ở sẩn.
- Chức năng gan
- Nồng độ enzym gan aspartat và alanin aminotransferases (AST và/hoặc ALT) phụ thuộc vào liều của bosentan. Những thay đổi về enzym gan thường xảy ra trong vòng 26 tuần đầu tiên điều trị, nhưng cũng có thể xảy ra muộn hơn. Sự gia tăng nhẹ từ một phần là do sự ức chế cạnh tranh của việc loại bỏ muối mật từ tế bào gan, các cơ chế khác chưa được xác định rõ ràng, có thể liên quan đến sự xuất hiện của rối loạn chức năng gan. Sự tích lũy bosentan trong các tế bào gan gây phân hủy tế bào dẫn đến tổn thương gan nghiêm trọng hoặc do cơ chế miễn dịch. Rối loạn chức năng gan có thể tăng lên

khi sử dụng đồng thời các thuốc là chất ức chế thải trừ muối mật như rifampicin, glibenclamid và cyclosporin A tuy nhiên còn hạn chế về dữ liệu.

- Cần xác định nồng độ aminotransferase trước khi bắt đầu điều trị và 1 lần/tháng trong quá trình điều trị, 2 tuần sau khi tăng liều.
- + 3 x ULN < ASAT/ALAT ≤ 5 x ULN: có thể giảm liều hoặc ngưng dùng thuốc. Theo dõi nồng độ aminotransferase 2 lần/tuần. Nếu nồng độ aminotransferase trở về mức trước điều trị, xem xét tiếp tục liều pháp hoặc bắt đầu lại.
- + 5 x ULN < ASAT/ALAT ≤ 8 x ULN: ngưng điều trị và theo dõi nồng độ aminotransferase 2 lần/tuần. Nếu nồng độ aminotransferase trở về mức trước điều trị, có thể xem xét tái điều trị bằng MAOSENBO.
- + ASAT/ALAT > 8 x ULN: khuyến cáo ngưng điều trị bằng MAOSENBO.

- Trong trường hợp có triệu chứng lâm sàng liên quan đến tổn thương gan: buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, thờ hoặc mệt mỏi bất thường, hội chứng giống cúm (đau khớp, đau cơ, sốt), phải ngưng điều trị và không khuyến cáo tái điều trị bằng MAOSENBO.

- Tái điều trị bằng MAOSENBO chỉ được xem xét khi lợi ích thu được lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn và nồng độ aminotransferase thấp hơn mức trước khi điều trị. Cần xác định nồng độ aminotransferase sau khi tái điều trị 3 ngày, 2 tuần và theo khuyến cáo trên.

Nồng độ hemoglobin

- Trong quá trình điều trị, nồng độ hemoglobin giảm phụ thuộc liều bosentan. Nồng độ hemoglobin giảm sau 4 - 12 tuần điều trị. Cần kiểm tra nồng độ hemoglobin trước khi điều trị, 1 lần/tháng trong giai đoạn đầu tiên và sau đó cứ 3 tháng 1 lần. Nếu giảm nồng độ hemoglobin có biểu hiện trên lâm sàng, cần tiến hành xác định nguyên nhân và có biện pháp điều trị cụ thể. Đã có trường hợp thiếu máu cần phải truyền hồng cầu được báo cáo.

Nguy cơ trên phụ nữ có khả năng sinh sản

- MAOSENBO làm mất tác dụng của các liệu pháp tránh thai nội tiết tố và nguy cơ tăng áp động mạch phổi ở phụ nữ có thai cũng như gây quái thai ở động vật.
- Chống chỉ định MAOSENBO cho phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và có xét nghiệm thai nghén âm tính.
- Thuốc tránh thai nội tiết tố không có hiệu quả trong khi điều trị bằng MAOSENBO.
- Xét nghiệm thai nghén trong quá trình điều trị được khuyến cáo để phát hiện sớm việc mang thai.

Tắc nghẽn mạch phổi

- Các trường hợp phụ phổi đã được báo cáo với các thuốc giãn mạch (chủ yếu là prostacyclin) khi được sử dụng ở những bệnh nhân bị tắc tĩnh mạch phổi. Do đó, khi có các dấu hiệu của phụ phổi tiến triển trên bệnh nhân sử dụng MAOSENBO, nên cân nhắc khả năng bệnh tắc nghẽn mạch. Trong giai đoạn đầu tiên đã có những báo cáo hiếm gặp về phụ phổi ở những bệnh nhân được điều trị bằng MAOSENBO.

Tăng áp động mạch phổi đồng thời với suy tim trái

- Không có nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân tăng huyết áp phổi và rối loạn chức năng tim trái đồng thời. Tuy nhiên, trong nghiên cứu đối chứng giả dược (nghiên cứu AC-052-301/302 [ENABLE-1 & 2]) gồm 1611 bệnh nhân (804 sử dụng bosentan và 807 giả dược) bị suy tim mãn tính nặng (CHF) được điều trị trong thời gian trung bình 1,5 năm, tỷ lệ nhập viện do CHF trong 4 - 8 tuần điều trị đầu tiên tăng lên ở nhóm bosentan, có thể là kết quả của việc giữ nước (tăng cân sớm, giảm nồng độ hemoglobin và tăng tỷ lệ phù chân). Vào cuối nghiên cứu, không có sự khác biệt trong tổng số nhập viện do suy tim và tử vong giữa bệnh nhân được điều trị bằng bosentan và giả dược. Do đó, các bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu giữ nước (tăng cân). Nếu điều này xảy ra, điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc tăng liều 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 MAOSENBO.

Tăng áp động mạch phổi đồng thời với nhiễm HIV

- Hạn chế các nghiên cứu lâm sàng sử dụng bosentan ở bệnh nhân PAH có nhiễm virus HIV đang được điều trị bằng các thuốc kháng virus. Một nghiên cứu trên những người khỏe mạnh sử dụng đồng thời bosentan và lopinavir + ritonavir cho thấy nồng độ bosentan trong huyết tương tăng lên và đạt tới đa số 4 ngày điều trị. Cần theo dõi chặt chẽ, nhất là giai đoạn đầu điều trị với bosentan ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế protease do nguy cơ hạ huyết áp và tiến hành xét nghiệm chức năng gan. Không thể loại trừ nguy cơ nhiễm độc gan và các tác dụng phụ về huyết học tăng lên khi sử dụng bosentan kết hợp với các sản phẩm thuốc kháng virus. Do khả năng tương tác liên quan đến tác dụng trên CYP450, bosentan có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị kháng virus, những bệnh nhân này cũng cần được theo dõi cẩn thận về nhiễm HIV.

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

- Tính an toàn và khả năng dung nạp của bosentan đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu không kiểm soát kéo dài 12 tuần ở 11 bệnh nhân tăng huyết áp phổi thứ phát do COPD nặng (giai đoạn III theo phân loại GOLD). Sự gia tăng thông khí và giảm độ bão hòa oxy đã được quan sát thấy, tác dụng phụ thường gặp nhất là khó thở, khuyến cáo ngưng sử dụng bosentan.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời bosentan và cyclosporin A.
- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời MAOSENBO với glibenclamid, fluconazol và rifampicin.
- Tránh sử dụng đồng thời MAOSENBO với các chất ức chế CYP3A4 và CYP2C9.

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 đã cho thấy độc tính sinh sản (gây quái thai). Không có dữ liệu đáng tin cậy về việc sử dụng MAOSENBO ở phụ nữ mang thai. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. MAOSENBO chống chỉ định trong thai kỳ.
- Trước khi bắt đầu điều trị bằng MAOSENBO ở phụ nữ có khả năng mang thai, nên tiến hành các biện pháp tránh thai có hiệu quả. Bosentan có thể có tương tác được đồng thời làm mất tác dụng của thuốc tránh thai nội tiết tố. Do đó phụ nữ có khả năng sinh sản cần phải sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả khác ngoài thuốc tránh thai nội tiết tố (uống, tiêm, cấy dưới da). Cần tiến hành thử thai hàng tháng trong khi điều trị bằng bosentan để phát hiện sớm việc mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Không biết bosentan có thải trừ vào sữa mẹ hay không. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Không có nghiên cứu đánh giá hiệu quả trực tiếp của MAOSENBO đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, MAOSENBO 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 hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

- Bosentan là chất cảm ứng enzym CYP3A4, CYP2C9 và CYP2C19. Nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này sẽ giảm khi dùng đồng thời với bosentan. Cần phải chỉnh liều thuốc hoặc ngưng điều trị đồng thời với bosentan.
- Bosentan được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2C9, ức chế các enzym này có thể làm tăng nồng độ bosentan huyết tương. Ảnh hưởng của các chất ức chế CYP2C9 đến nồng độ bosentan chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym CYP3A4, CYP2C9 và bosentan.
- Fluconazol và các chất ức chế khác của CYP2C9 và CYP3A4: sử dụng đồng thời với fluconazol, chất ức chế chủ yếu CYP2C9 và ức chế một phần CYP3A4, có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời fluconazol và bosentan. Vì lý do tương tự, không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ketonazol và voriconazol) và chất ức chế CYP2C9 (voriconazol) với MAOSENBO.
- Cyclosporin A: Khi sử dụng đồng thời bosentan và cyclosporin A, nồng độ huyết漿 bosentan cao hơn gấp 30 lần, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định cao gấp 3 - 4 lần so với dùng đơn lẻ bosentan. Có thể có tương tác này có thể do ức chế vận chuyển bosentan vào tế bào gan qua trung gian protein bởi cyclosporin. Chống chỉ định sử dụng đồng thời bosentan và cyclosporin A.
- Tacrolimus, sirolimus: sử dụng đồng thời tacrolimus, sirolimus và bosentan có thể làm tăng nồng độ bosentan huyết tương, đồng thời làm giảm nồng độ tacrolimus, sirolimus. Không khuyến cáo dùng đồng thời tacrolimus, sirolimus và bosentan. Nếu trường hợp cần thiết phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của bosentan và nồng độ tacrolimus, sirolimus.
- Glibenclamid: sử dụng đồng thời glibenclamid với bosentan 125 mg/lần x 2 lần/ngày trong 5 ngày làm giảm 40% nồng độ glibenclamid (chất nền CYP3A4) trong huyết tương, làm giảm đáng kể tác dụng hạ đường huyết, đồng thời làm giảm nồng độ bosentan 29%. Nồng độ aminotransferase tăng cao cũng đã được quan sát thấy. Không khuyến cáo phối hợp hai thuốc này. Không có dữ liệu tương tác thuốc - thuốc nào có sẵn với các sulfonylure khác.
- Rifampicin: sử dụng đồng thời bosentan 125 mg/lần x 2 lần/ngày và rifampicin (chất cảm ứng mạnh CYP3A4 và CYP2C9) trên 9 đối tượng khỏe mạnh trong 7 ngày, nồng độ trong huyết tương của



ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

- Các thuốc ức chế protease khác: Dùng đồng thời bosentan 125 mg hai lần mỗi ngày với lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg x 2 lần/ngày trong 9,5 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Vào ngày thứ 9, nồng độ bosentan trong huyết tương cao hơn khoảng 5 lần so với bosentan dùng đơn độc. Khi dùng đồng thời với lopinavir + ritonavir hoặc các thuốc ức chế protease khác, nên theo dõi khả năng dung nạp MAOSENBO của bệnh nhân.
- Các thuốc kháng virus khác: do hạn chế dữ liệu, không có khuyến nghị cho các thuốc kháng virus khác. Nhiệm vụ của gan đã quan sát thấy đối với nevirapin, không khuyến cáo sử dụng đồng thời do nguy cơ làm tăng độc tính trên gan của bosentan.
- Thuốc tránh thai nội tiết tố: sử dụng đồng thời bosentan 125 mg 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày với một liều duy nhất của thuốc tránh thai có chứa norethisteron 1 mg + ethinyl estradiol 35 µg, AUC của norethisteron và ethinyl estradiol giảm lần lượt là 14% và 31%, mức độ phơi nhiễm giảm lần lượt là 56% và 66%. Do đó, biện pháp tránh thai nội tiết tố (uống, tiêm, miếng dán, cấy dưới da) không được xem là phương pháp tránh thai hiệu quả.
- Warfarin: sử dụng đồng thời với bosentan 500 mg 2 lần mỗi ngày trong 6 ngày làm giảm nồng độ trong huyết tương của S-warfarin (chất nền CYP2C9) và R-warfarin (chất nền CYP3A4) lần lượt là 29% và 38%. Dùng đồng thời bosentan với warfarin ở bệnh nhân PAH không dẫn đến những thay đổi có liên quan về mặt lâm sàng trong chỉ số INR hoặc liều warfarin. Ngoài ra, tần suất thay đổi liều warfarin trong các nghiên cứu do những thay đổi về INR hoặc do các tác dụng phụ tương tự của bosentan được điều trị bằng bosentan và giả dược. Không cần chỉnh liều warfarin và các thuốc chống đông đường uống tương tự khi sử dụng bosentan, nhưng khuyến cáo theo dõi chỉ số INR, đặc biệt là khi bắt đầu sử dụng bosentan và định kỳ.
- Simvastatin: sử dụng đồng thời với bosentan 125 mg 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ trong huyết tương của simvastatin (chất nền CYP3A4) và chất chuyển hóa có hoạt tính acid β-hydroxy tương ứng là 34% và 46%. Nồng độ bosentan trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi simvastatin. Theo dõi nồng độ cholesterol và điều chỉnh liều simvastatin.
- Ketoconazol: sử dụng đồng thời bosentan 62,5 mg 2 lần mỗi ngày với ketoconazol (chất ức chế CYP3A4 mạnh) trong 6 ngày, làm tăng nồng độ trong huyết tương của bosentan khoảng 2 lần. Không cần chỉnh liều MAOSENBO. Mặc dù không được chứng minh thông qua các nghiên cứu *in vivo*, sự gia tăng nồng độ huyết tương của bosentan được kỳ vọng với các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác (itraconazol hoặc ritonavir). Tuy nhiên, khi kết hợp bosentan với một chất ức chế CYP3A4, bệnh nhân người lớn cần thận trọng khi dùng đồng thời bosentan 125 mg 2 lần/ngày với sildenafil 80 mg 3 lần/ngày trong 6 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm AUC sildenafil 63% và tăng AUC bosentan 50%. Thận trọng khi dùng đồng thời.
- Tadalafil: dùng đồng thời lặp lại bosentan (125 mg hai lần mỗi ngày) và tadalafil (40 mg 1 lần mỗi ngày) làm giảm phơi nhiễm toàn thân của tadalafil 42% và giảm C_{max} 27%. Tadalafil không ảnh hưởng đến phơi nhiễm (AUC và C_{max}) của bosentan hoặc các chất chuyển hóa của nó.
- Digoxin: dùng đồng thời bosentan 500 mg 2 lần mỗi ngày với digoxin trong 7 ngày 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 dường như không ảnh hưởng đến lâm sàng.
- Trẻ em
- Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

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 CỦA THUỐC

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

Mức tăng enzym gan và giảm hemoglobin phụ thuộc vào liều dùng.

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo 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 (1/10000 $\leq$ ADR $< 1/1000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10000$) và không rõ tần suất (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

- Thường gặp: thiếu máu, giảm hemoglobin.
- Ít gặp: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.
- Không rõ tần suất: thiếu máu, giảm hemoglobin yếu cầu phát triển hồng cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch

- Thường gặp: phản ứng dị ứng bao gồm viêm da, ngứa và phát ban.

- Rất hiếm gặp: sốc phản vệ và/hoặc phù mạch.

Rối loạn hệ thần kinh

- Rất thường gặp: đau đầu.

- Thường gặp: ngất xỉu.

Rối loạn mắt

- Không rõ tần suất: mờ mắt.

Rối loạn tim mạch

- Thường gặp: đánh trống ngực.

Rối loạn mạch máu

- Thường gặp: đỏ bừng mặt, hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

- Thường gặp: nghẹt mũi.

Rối loạn tiêu hóa

- Thường gặp: trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy.

Rối loạn gan mật

- Rất thường gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường.

- Ít gặp: tăng nồng độ aminotransferase liên quan đến viêm gan bao gồm cả đợt cấp của viêm gan tiềm ẩn và/hoặc vàng da.

Rối loạn da và mô dưới da

- Thường gặp: ban đỏ.

Toàn thân

- Rất thường gặp: mệt, giữ nước.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

- Dùng liều duy nhất lên đến 2.400 mg cho các đối tượng khỏe mạnh và liều 2.000 mg/ngày trong 2 tháng ở những bệnh nhân có bệnh mắc kèm khác, phản ứng bất lợi phổ biến nhất là đau đầu từ nhẹ đến trung bình.

- Liều quá cao có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần hỗ trợ tim mạch tích cực. Trong giai đoạn hậu tiếp thì có một báo cáo quá liều 10.000 mg ở bệnh nhân nam vì thành niên, triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chóng mặt, đổ mồ hôi và mờ mắt. Bệnh nhân hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau khi được hỗ trợ huyết áp.

Cách xử trí khi dùng quá liều

- Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.
- Bosentan không được đào thải bằng đường thẩm phân máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc hạ huyết áp.

Mã ATC: C02KX01

Cơ chế tác dụng

- Bosentan là một chất đối kháng thụ thể endothelin kép (ERA) có ái lực đối với cả hai thụ thể nội mô A và B (ET_A và ET_B). Bosentan làm giảm sức cản mạch máu phổi và hệ thống mạch máu dẫn đến

- tăng cung lượng tim mà không làm tăng nhịp tim.
- Các neurohormon endothelin-1 (ET-1) là một trong những chất có mạch mạnh nhất được biết đến và cũng có thể thúc đẩy xơ hóa, tăng sinh tế bào, phì đại tim. 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 PAH, xơ cứng bì, suy tim cấp tính và mãn tính, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp hệ thống và xơ vữa động mạch. Trong PAH và suy tim, trường hợp không có sự đối kháng thụ thể endothelin, nồng độ ET-1 cao tương quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tiên lượng của các bệnh này.
- Bosentan cạnh tranh với ET-1 và các peptid ET khác đối với cả thụ thể ET_A và ET_B, với ái lực cao hơn đối với thụ thể ET_A (K_i = 4,1 – 43 nanomolar) so với các thụ thể ET_B (K_i = 38 – 730 nanomolar). Bosentan đối kháng các thụ thể ET và không liên kết với các thụ thể khác.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của bosentan chủ yếu được ghi nhận từ các đối tượng khỏe mạnh. Dữ liệu hạn chế cho thấy phơi nhiễm bosentan ở bệnh nhân PAH cao gấp 2 lần ở bệnh nhân khỏe mạnh.

Dược động học của bosentan không phụ thuộc thời gian và liều trên người khỏe mạnh. Thái trừ và thể tích phân bố tăng khi tăng liều tính mạch nhưng sau đó lại tăng. Sau khi uống, sinh khả dụng tỷ lệ thuận với liều lên đến 500 mg. Ở liều cao hơn, C_{max} và AUC tăng ít hơn không tỷ lệ với liều.

Hấp thu

- Ở người khỏe mạnh, sinh khả dụng của bosentan khoảng 50%. Nồng độ đỉnh đạt được sau khi uống 3 – 5 giờ.

Phân bố

- Bosentan liên kết với protein huyết tương 98%, chủ yếu là albumin. Bosentan không thâm nhập vào hồng cầu.
- Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 250 mg, thể tích phân bố khoảng 18 lít.

Chuyển hóa và thải trừ

- Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 250 mg, độ thanh thải là 8,2 lít/giờ, thời gian bán thải 5,4 giờ.
- Khi dùng đa liều, nồng độ bosentan trong huyết tương khoảng 50 – 65% so với đơn liều. Sự sụt giảm này có thể là do tự động kích thích các enzym chuyển hóa ở gan. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 – 5 ngày.
- Bosentan được loại bỏ bằng cách bài tiết qua mật sau khi chuyển hóa ở gan bởi isoenzym cytochrom P450, CYP2C9 và CYP3A4. Ít hơn 3% liều uống được thải trừ trong nước tiểu.
- Bosentan tạo thành ba chất chuyển hóa và chỉ một trong số đó có hoạt tính dược lý. Chất chuyển hóa này chủ yếu được bài tiết qua mật. Ở bệnh nhân người lớn, phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính lớn hơn ở những người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân có bằng chứng ứ mật, phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính có thể tăng lên.
- Bosentan là một chất cảm ứng CYP2C9 và CYP3A4 và cũng có thể là CYP2C19 và P-glycoprotein. Trong ống nghiệm, bosentan ức chế bơm thải trừ muối mật trong tế bào gan.
- Dữ liệu *in vitro* chứng minh rằng bosentan không có tác dụng ức chế có liên quan trên isoenzym CYP được thử nghiệm (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Do đó, bosentan không làm tăng nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi các isoenzym này.

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt

Dược động học của bosentan phụ thuộc giới tính, cân nặng, tuổi và chủng tộc.

Trẻ em

- Dược động học ở trẻ em được nghiên cứu trong 4 nghiên cứu lâm sàng BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE 3 và FUTURE 4. Do dữ liệu hạn chế ở trẻ em dưới 2 tuổi, dược động học của bosentan không đặc trưng cho độ tuổi này.
- Dựa trên những phát hiện trong nghiên cứu BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE 3, phơi nhiễm bosentan ở trẻ em đạt mức cao hơn ở liều thấp so với người lớn và liều cao hơn 2 mg/kg x 2 lần/ngày (4 mg/kg x 2 lần/ngày hoặc 2 mg/kg x 3 lần/ngày) không làm tăng phơi nhiễm bosentan.
- Độc tính trên gan không rõ. Giới tính và sử dụng đồng thời với epoprostenol ảnh hưởng không đáng kể đến dược động học của bosentan ở trẻ em.

Bệnh nhân suy gan

- Ở những bệnh nhân có chức năng gan suy giảm nhẹ (Child-Pugh nhóm A) không có thay đổi có liên quan trong dược động học đã được quan sát thấy. AUC ở trạng thái ổn định của bosentan cao hơn 9% và AUC của chất chuyển hóa hoạt động cao hơn 33% ở bệnh nhân suy gan nhẹ so với người tình nguyện khỏe mạnh.
- Ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) được động học của bosentan và chất chuyển hóa chính của nó được nghiên cứu trên 5 bệnh nhân PAH kết hợp với tăng huyết áp tĩnh mạch cửa và suy gan trung bình, 3 bệnh nhân PAH do các nguyên nhân khác có chức năng gan bình thường. Ở những bệnh nhân suy gan trung bình AUC trung bình (CI 95%) ở trạng thái ổn định của bosentan là 360 (212 – 613) ng.h/ml, cao hơn 4,7 lần và AUC trung bình (CI 95%) của chất chuyển hóa hoạt động là 106 (58,4 – 192) ng.h/ml, cao hơn 12,4 lần so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường (bosentan: AUC (CI 95%) 76,1 (9,07 – 638) ng.h/ml, Ro 48-5033: AUC (CI 95%) 8,57 (1,28 – 57,2) ng.h/ml). Mặc dù còn giới hạn về dữ liệu tuy nhiên nghiên cứu cho thấy sự thay đổi lớn về phơi nhiễm bosentan và chất chuyển hóa chính ở bệnh nhân suy gan trung bình.
- Không có dữ liệu về việc sử dụng bosentan ở bệnh nhân suy gan nặng. Chống chỉ định sử dụng bosentan ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (Child-Pugh nhóm B và C).

Bệnh nhân 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 của chất chuyển hóa bosentan trong huyết tương tăng gấp 2 lần ở những bệnh nhân này so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu. Dựa trên đặc tính hóa lý và khả năng liên kết với protein, bosentan không được loại trừ bằng thẩm phân máu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 01 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI – PVC trong.

Hộp 03 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI – PVC trong.

Hộp 10 vi x 10 viên nén bao phim. Vi bầm AI – PVC trong.

BẢO QUẢN

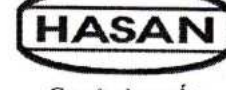
Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DỤNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH

HASAN - DERMAPHARM

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam