https://trungtamthuoc.com/

$R_x$

# OPSUMIT®

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

## THÀNH PHẦN

*Hoạt chất:* Macitentan 10mg

*Các tá dược:* lactose monohydrat, cellulose (E460i) vi tinh thể, povidon, tinh bột natri glycolat Typ A, magie stearat (E572), polysorbat 80 (E433), polyvinyl alcohol (E1203), titanium dioxide (E171), talc (E553b), lecithin đậu nành (E322), và gôm xanthan (E415).

## DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

## CHỈ ĐỊNH

Opsumit, đơn trị hoặc phối hợp, được chỉ định để điều trị lâu dài bệnh tăng áp động mạch phổi ở những bệnh nhân người lớn có phân loại chức năng của WHO (WHO Functional Class (FC)) II đến III.

Hiệu quả đã được thể hiện trong một quần thể PAH bao gồm cả PAH vô căn và PAH di truyền, PAH liên quan đến rối loạn mô liên kết, và PAH liên quan đến bệnh tim bẩm sinh đơn thuần đã được điều trị (xem phần " Các đặc tính dược lực học").

## LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị chỉ nên do một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị PAH khởi trị và theo dõi.

Liều lượng

Opsumit dùng đường uống với liều 10 mg mỗi ngày một lần, có kèm hoặc không kèm cùng thức ăn. Không làm vỡ các viên nén bao phim và phải nuốt nguyên viên với nước.

Nên uống Opsumit vào cùng một khoảng thời gian mỗi ngày. Nếu bệnh nhân bỏ lỡ một liều Opsumit, cần thông báo cho bệnh nhân nên dùng thuốc càng sớm càng tốt và sau đó dùng liều tiếp theo theo tại thời điểm uống thuốc bình thường. Bệnh nhân cần được thông báo không nên dùng hai liều cùng một lúc nếu một liều đã bị bỏ lỡ.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân trên 65 tuổi (xem phần "Các đặc tính dược động học"). Hiện có ít kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân trên 75 tuổi. Do vậy nên sử dụng Opsumit thận trọng trên quần thể này (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Suy gan

Dựa vào dữ liệu về dược động học (PK), không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng" và "Các đặc

https://trungtamthuoc.com/

tính dược động học"). Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng macitentan ở bệnh nhân PAH bị suy gan trung bình hoặc nặng. Không nên bắt đầu điều trị Opsumit ở những bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc có tăng các aminotransferase gan có ý nghĩa lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường (> 3 × ULN), xem phần "Chống chỉ định" và "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Suy thận

Dựa trên dữ liệu PK, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Hiện không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng macitentan ở bệnh nhân PAH bị suy thận nặng. Không khuyến cáo sử dụng Opsumit ở những bệnh nhân đang thẩm tách thận (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng" và "Các đặc tính dược động học").

Quần thể trẻ em

An toàn và hiệu quả của macitentan ở trẻ em chưa được thiết lập.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Phụ nữ mang thai (xem phần "Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú").
- Những phụ nữ có khả năng sinh đẻ đang không sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy nào (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng" và "Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú").
- Cho con bú (xem phần "Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú").
- Bệnh nhân suy gan nặng (có hoặc không có xơ gan) (xem phần "Liều dùng và cách dùng").
- Có các giá trị trước điều trị của các aminotransferase ở gan (aspartate aminotransferases (AST) và/hoặc alanine aminotransferases (ALT)> 3 × ULN) (xem phần "Liều dùng và cách dùng" và "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cân bằng lợi ích/nguy cơ của macitentan chưa được thiết lập ở những bệnh nhân tăng áp động mạch phổi có tình trạng chức năng WHO loại I.

Chức năng gan

Tăng các aminotransferase gan (AST, ALT) có liên quan đến PAH và với các chất đối kháng thụ thể endothelin (ERA). Không bắt đầu điều trị Opsumit ở những bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc có tăng các aminotransferase (> 3 x ULN) (xem phần "Liều dùng và cách dùng" và "Chống chỉ định") và không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân suy gan trung bình. Cần làm các xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị Opsumit.

Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu tổn thương gan và nên theo dõi ALT và AST hàng tháng. Nếu có tăng liên tục aminotransferase có ý nghĩa lâm sàng, không giải thích được, hoặc nếu có tăng enzyme mà kèm theo tăng bilirubin> 2 × ULN, hoặc có các triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan (ví dụ như vàng da), nên ngừng dùng Opsumit.

https://trungtamthuoc.com/

Có thể xem xét tái khởi trị Opsumit sau khi nồng độ các enzyme gan trở về trong giới hạn bình thường ở những bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng tổn thương gan. Khuyến cáo hội chẩn với bác sĩ chuyên khoa về gan.

Nồng độ hemoglobin

Giống như các ERA khác, điều trị bằng macitentan có liên quan đến sự giảm nồng độ hemoglobin (xem phần "Tác dụng không mong muốn"). Trong các nghiên cứu đối chứng giả dược, sự giảm nồng độ hemoglobin liên quan đến macitentan không tiến triển, ổn định sau 4-12 tuần điều trị đầu tiên và duy trì ổn định trong suốt thời gian điều trị mạn tính. Các trường hợp thiếu máu cần phải truyền máu đã được báo cáo với macitentan và các ERA khác. Không nên khởi đầu điều trị Opsumit ở những bệnh nhân thiếu máu nặng. Nên đo nồng độ hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị và xét nghiệm định kỳ trong quá trình điều trị theo chỉ định lâm sàng.

Bệnh tắc tĩnh mạch phổi

Các trường hợp bị phù phổi đã được báo cáo với thuốc giãn mạch (chủ yếu là các prostacyclin) khi sử dụng trên các bệnh nhân bị bệnh tắc tĩnh mạch phổi. Do đó, nếu các dấu hiệu phù phổi xảy ra khi dùng macitentan ở bệnh nhân PAH, cần cân nhắc khả năng mắc bệnh tắc tĩnh mạch phổi.

Sử dụng ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ

Chỉ nên bắt đầu điều trị Opsumit ở những phụ nữ có khả năng sinh đẻ khi những phụ nữ này được xác nhận là chưa có thai, đã được hướng dẫn thích hợp về ngừa thai, và đã thực hiện biện pháp tránh thai đáng tin cậy (xem phần "Chống chỉ định" và "Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú"). Phụ nữ không nên mang thai trong vòng 1 tháng sau khi ngừng sử dụng Opsumit. Khuyến cáo xét nghiệm thai hàng tháng khi điều trị với Opsumit để cho phép phát hiện sớm thai kỳ.

Sử dụng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh

Khi có mặt các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh, hiệu quả của macitentan có thể giảm. Cần tránh phối hợp macitentan với các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ như rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, và phenytoin) (xem phần "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác").

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh

Cần thận trọng khi dùng đồng thời macitentan với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir và saquinavir) (xem phần "Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác").

Suy thận

Bệnh nhân suy thận có thể có nguy cơ cao hơn bị hạ huyết áp và thiếu máu trong quá trình điều trị với macitentan. Vì vậy, nên cân nhắc theo dõi huyết áp và hemoglobin. Hiện chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng macitentan ở bệnh nhân PAH bị suy thận nặng. Cần thận trọng trong quần thể này. Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng macitentan ở những bệnh nhân

https://trungtamthuoc.com/

dụng thẩm tách thận, do đó không khuyến cáo sử dụng Opsumit trong quần thể này (xem phần "Liều dùng và cách dùng" và "Các đặc tính dược động học").

Người cao tuổi
Có ít kinh nghiệm lâm sàng với macitentan ở bệnh nhân trên 75 tuổi, do đó nên sử dụng Opsumit thận trọng trong quần thể này (xem phần "Liều dùng và cách dùng").

Tá dược
Viên nén Opsumit có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.
Viên nén Opsumit có chứa lecithin có nguồn gốc từ đậu nành. Nếu bệnh nhân quá mẫn với đậu nành, không nên sử dụng Opsumit (xem phần "Chống chỉ định").

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

Mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng macitentan ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính trên sinh sản (xem phần "Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng"). Nguy cơ tiềm tàng đối với người vẫn chưa được biết. Chống chỉ định Opsumit trong thời kỳ mang thai và ở những phụ nữ có khả năng sinh đẻ mà không sử dụng biện pháp tránh thai đáng tin cậy (xem phần "Chống chỉ định").

Sử dụng ở phụ nữ có khả năng sinh đẻ

Chỉ nên bắt đầu điều trị Opsumit ở những phụ nữ có khả năng sinh đẻ khi những phụ nữ này được xác nhận là chưa mang thai, được tư vấn thích hợp về ngừa thai, và đã thực hiện biện pháp tránh thai đáng tin cậy (xem phần "Chống chỉ định" và "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng"). Phụ nữ không nên mang thai trong vòng 1 tháng sau khi ngừng sử dụng Opsumit. Khuyến cáo xét nghiệm thai hàng tháng khi điều trị với Opsumit để cho phép phát hiện sớm thai kỳ.

Cho con bú
Không biết liệu macitentan có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Ở chuột cống, macitentan và chất chuyển hóa của nó được bài tiết vào sữa trong thời kỳ cho con bú (xem phần "Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng"). Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Chống chỉ định Opsumit trong thời gian cho con bú (xem phần "Chống chỉ định").

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

Macitentan có thể có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và thông tin về phản ứng có hại của macitentan (như nhức đầu, hạ huyết áp) nên được ghi nhớ khi xem xét khả năng lái xe và sử dụng máy móc của bệnh nhân.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

https://trungtamthuoc.com/

Các nghiên cứu in vitro

Các enzyme cytochrome P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, và CYP2C19 tham gia vào quá trình chuyển hóa của macitentan và tạo thành các chất chuyển hoá của nó (xem phần "Các đặc tính dược động học"). Macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không có tác dụng ức chế hoặc cảm ứng có ý nghĩa lâm sàng trên các enzyme cytochrome P450.

Macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không phải là chất ức chế các chất vận chuyển thu hồi ở gan và thận ở các nồng độ có ý nghĩa lâm sàng, bao gồm các polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP1B1 và OATP1B3). Macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không phải là cơ chất có liên quan của OATP1B1 và OATP1B3, mà vào gan bằng cách khuếch tán thụ động.

Macitentan và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không phải là chất ức chế các bơm tống thuốc ở gan và thận ở các nồng độ có ý nghĩa lâm sàng, bao gồm protein kháng đa thuốc (Pgp, MDR-1) và các chất vận chuyển tống xuất nhiều thuốc và chất độc (MATE1 và MATE2-K). Macitentan ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP) ở nồng độ tại ruột có ý nghĩa lâm sàng. Macitentan không phải là cơ chất của P-gp/MDR-1.

Ở nồng độ có liên quan đến lâm sàng, macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không tương tác với các protein tham gia vào quá trình vận chuyển muối mật ở gan, ví dụ bơm tống xuất muối mật (BSEP) và polypeptide đồng vận chuyển taurocholate phụ thuộc natri (NTCP).

Các nghiên cứu in vivo

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

*Warfarin*: Macitentan dùng đa liều 10 mg một lần mỗi ngày không có tác dụng trên mức độ phơi nhiễm của S-warfarin (cơ chất của CYP2C9) hoặc R-warfarin (cơ chất của CYP3A4) sau một liều đơn warfarin 25 mg. Tác dụng dược lực học của warfarin trên Tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) không bị ảnh hưởng bởi macitentan. Dược động học của macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó không bị ảnh hưởng bởi warfarin.

*Sildenafil*: Ở trạng thái ổn định, mức độ tiếp xúc với sildenafil 20 mg, ba lần mỗi ngày, tăng 15% trong thời gian dùng đồng thời với macitentan 10 mg, một lần mỗi ngày. Sildenafil, một cơ chất của CYP3A4, không ảnh hưởng đến dược động học của macitentan, nhưng làm giảm 15% mức phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính của macitentan. Những thay đổi này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Trong một thử nghiệm có đối chứng giả dược trên bệnh nhân PAH, hiệu quả và an toàn của macitentan kết hợp với sildenafil đã được chứng minh.

*Ketoconazole*: Với sự có mặt của ketoconazole 400 mg một lần mỗi ngày, một chất ức chế mạnh CYP3A4, mức độ tiếp xúc với macitentan tăng gấp đôi. Sự gia tăng được dự đoán là khoảng gấp 3 lần khi có mặt ketoconazole 200 mg hai lần mỗi ngày bằng cách sử dụng mô hình dược động học dựa trên sinh lý học (PBPK). Cần xem xét đến sự không chắc chắn của mô hình như vậy. Mức độ tiếp xúc với chất chuyển hóa có hoạt tính của macitentan đã giảm 26%.

https://trungtamthuoc.com/

Cần thận trọng khi dùng macitentan đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

*Cyclosporine A*: Điều trị đồng thời với cyclosporine A 100 mg hai lần mỗi ngày, một chất ức chế kết hợp cả CYP3A4 và OATP, không làm thay đổi mức độ tiếp xúc ở trạng thái ổn định của macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở mức có ý nghĩa lâm sàng.

*Các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh*: Điều trị đồng thời với rifampicin 600 mg mỗi ngày, một thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh, làm giảm mức độ tiếp xúc với macitentan ở trạng thái ổn định tới 79% nhưng không ảnh hưởng đến mức độ tiếp xúc với chất chuyển hoá có hoạt tính. Cần xem xét việc giảm hiệu quả của macitentan khi có mặt một thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh như rifampicin. Cần tránh phối hợp macitentan với thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh (xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Các thuốc tránh thai hormon: Macitentan 10 mg một lần mỗi ngày không ảnh hưởng đến dược động học của thuốc tránh thai đường uống (norethisterone 1 mg và ethinyl estradiol 35 µg).

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

Tóm tắt thông tin an toàn.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo là viêm mũi họng (14,0%), nhức đầu (13,6%) và thiếu máu (13,2%, xem phần "Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng"). Phần lớn các phản ứng có hại đều có mức độ từ nhẹ đến trung bình.

Dạng liệt kê các phản ứng có hại

Tính an toàn của macitentan đã được đánh giá trong một thử nghiệm dài hạn có đối chứng với giả dược trên 742 bệnh nhân bị PAH có triệu chứng. Thời gian điều trị trung bình là 103,9 tuần ở nhóm macitentan 10 mg, và 85,3 tuần ở nhóm dùng giả dược. Các phản ứng có hại liên quan đến macitentan thu được từ nghiên cứu lâm sàng này được liệt kê trong bảng dưới đây.

Các tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1/10000 đến <1/1000); rất hiếm gặp (<1/10000).

| Phân loại hệ cơ quan | Tần suất | Phản ứng có hại |
|---|---|---|
| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng | Rất thường gặp | Viêm mũi họng |
| | Rất thường gặp | Viêm phế quản |
| | Thường gặp | Viêm họng |
| | Thường gặp | Nhiễm cúm |

https://trungtamthuoc.com/

| | | |
|---|---|---|
| | Thường gặp | Nhiễm trùng đường niệu |
| Các rối loạn hệ máu và bạch huyết | Rất thường gặp | Thiếu máu |
| Các rối loạn hệ miễn dịch | Ít gặp | Các phản ứng quá mẫn (ví dụ, phù mạch, ngứa, phát ban)* |
| Các rối loạn hệ thần kinh | Rất thường gặp | Đau đầu |
| Các rối loạn mạch máu | Thường gặp | Tụt huyết áp** |
| Các rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất | Thường gặp | Sung huyết mũi* |
| Các rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí đưa thuốc | Rất thường gặp | Phù, giữ nước *** |

* Dữ liệu gộp thu được từ các nghiên cứu có đối chứng với giả dược.

Mô tả một số phản ứng có hại

** Tụt huyết áp liên quan đến việc sử dụng các ERA. Trong một nghiên cứu dài hạn mù đôi ở bệnh nhân PAH, tụt huyết áp được báo cáo ở 7,0% bệnh nhân dùng macitentan 10 mg và 4,4% ở bệnh nhân dùng giả dược. Điều này tương ứng với 3,5 biến cố/100 bệnh nhân-năm ở nhóm macitentan 10 mg so với 2,7 biến cố/100 bệnh nhân-năm ở nhóm giả dược.

*** Phù/giữ nước có liên quan đến việc sử dụng các ERA. Trong nghiên cứu mù đôi dài hạn ở bệnh nhân bị PAH, tỷ lệ mắc các AE phù trong nhóm điều trị macitentan 10 mg và nhóm giả dược lần lượt là 21,9% và 20,5%. Trong một nghiên cứu mù đôi ở những bệnh nhân bị sơ phổi vô căn, tỷ lệ xuất hiện phù ngoại biên ở các nhóm dùng macitentan và giả dược lần lượt là 11,8% và 6,8%. Trong hai nghiên cứu lâm sàng mù đôi ở các bệnh nhân loét ngón chi/ngón tay có liên quan đến chứng sơ cứng toàn thân, các trường hợp AE phù ngoại biên xảy ra từ 13,4% đến 16,1% ở nhóm macitentan 10 mg và từ 6,2% đến 4,5% ở nhóm dùng giả dược.

***Các bất thường về xét nghiệm***

Các aminotransferase ở gan

Tần suất tăng aminotransferase (ALT/AST)> 3 × ULN là 3,4% ở nhóm dùng macitentan 10 mg và 4,5% ở nhóm giả dược trong một nghiên cứu mù đôi trên bệnh nhân bị PAH. Tăng > 5 × ULN xảy ra ở 2,5% bệnh nhân nhóm macitentan 10 mg so với 2% bệnh nhân dùng giả dược.

Hemoglobin

Trong một nghiên cứu mù đôi ở bệnh nhân bị PAH, macitentan 10 mg có liên quan đến việc giảm hemoglobin trung bình so với giả dược ở mức 1g/dL. Giảm nồng độ hemoglobin từ mức ban đầu xuống dưới 10 g/dL đã được báo cáo ở 8,7% bệnh nhân điều trị với macitentan 10 mg và 3,4% bệnh nhân điều trị giả dược.

Tế bào bạch cầu

https://trungtamthuoc.com/

Trong một nghiên cứu mù đôi ở bệnh nhân bị PAH, macitentan 10 mg có liên quan đến việc giảm số lượng bạch cầu trung bình so với ban đầu 0,7 x $10^9$/L so với không thay đổi ở bệnh nhân dùng giả dược.

Tiểu cầu

Trong một nghiên cứu mù đôi ở bệnh nhân bị PAH, macitentan 10 mg có liên quan đến việc giảm số lượng tiểu cầu trung bình là 17 × $10^9$/L, so với mức giảm trung bình 11 x $10^9$/L ở bệnh nhân dùng giả dược.

Quần thể trẻ em

An toàn và hiệu quả của macitentan ở trẻ em chưa được thiết lập.

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

**QUÁ LIỀU**

Macitentan đã được sử dụng dưới dạng đơn liều lên đến 600 mg cho các đối tượng khỏe mạnh. Đã quan sát thấy các phản ứng có hại như nhức đầu, buồn nôn và nôn. Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần phải thực hiện các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn theo yêu cầu. Do mức độ gắn kết protein cao của macitentan nên việc thẩm tách không có hiệu quả.

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược trị liệu: các thuốc chống tăng huyết áp khác, mã ATC: C02KX04.

Cơ chế tác dụng

Endothelin (ET)-1 và các thụ thể của nó ($ET_A$ và $ET_B$) làm trung gian cho nhiều tác dụng như co mạch, xơ hóa, tăng sinh, tăng phát triển và viêm. Trong các tình trạng bệnh tật như PAH, hệ thống ET tại chỗ bị tăng điều hòa và có liên quan đến hiện tượng phì đại mạch máu và tổn thương cơ quan.

Macitentan là một chất có hoạt tính đối kháng thụ thể endothelin mạnh dùng qua đường uống, tác động trên cả thụ thể $ET_A$ và $ET_B$ và chọn lọc hơn khoảng 100 lần đối với $ET_A$ so với $ET_B$ in vitro. Macitentan có ái lực cao và duy trì sự chiếm dụng các thụ thể ET trên tế bào cơ trơn động mạch phổi ở người. Điều này ngăn cản sự hoạt hóa qua trung gian endothelin của các hệ thống truyền tín thứ hai mà sự hoạt hóa này gây ra sự co mạch và tăng sinh tế bào cơ trơn.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

*Hiệu quả ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi*

Một nghiên cứu giai đoạn 3, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng giả dược, nhóm song song, kết thúc theo biến cố (event-driven) (AC-055-302/SERAPHIN) đã được thực hiện trên 742 bệnh nhân bị PAH có triệu chứng, được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm điều trị (giả dược [N = 250], 3 mg [N = 250] hoặc 10 mg [N = 242] macitentan một lần mỗi ngày) để đánh giá tác dụng dài hạn về bệnh tật hoặc tử vong.

https://trungtamthuoc.com/

Tại thời điểm ban đầu, phần lớn bệnh nhân tham gia (64%) đã được điều trị với liều ổn định của liệu pháp đặc hiệu đối với PAH, hoặc là các chất ức chế phosphodiesterase dùng đường uống (61%) và/ hoặc prostanoid dùng đường hít/đường uống (6%).

Tiêu chí chính là khoảng thời gian đến khi xảy ra biến cố bệnh tật hoặc tử vong đầu tiên, cho đến khi kết thúc giai đoạn điều trị mù đôi, được định nghĩa là tử vong, hoặc phẫu thuật mở vách liên nhĩ, hoặc ghép phổi, hoặc bắt đầu dùng các prostanoid đường tiêm tĩnh mạch (i.v.) hoặc tiêm dưới da (s.c.), hoặc tình trạng xấu đi khác của PAH. Tình trạng xấu đi khác của PAH được định nghĩa là đồng thời có cả ba tình trạng sau: giảm độ dài khoảng cách 6 phút đi bộ (6-minute walk distance - 6MWD) ít nhất 15% so với lúc ban đầu, tình trạng xấu đi của các triệu chứng PAH (phân loại theo WHO FC xấu đi hoặc suy tim phải), và cần có điều trị mới cho PAH. Tất cả các biến cố đã được xác nhận bởi một ủy ban đánh giá độc lập, được làm mù về phân nhóm điều trị.

Tất cả các bệnh nhân được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu (end-of-study -EOS) về tình trạng sống còn. EOS được tuyên bố khi đạt được số lượng được xác định từ trước của các biến cố tiêu chí chính. Trong khoảng thời gian giữa lúc kết thúc điều trị (end-of-treatment - EOT) và EOS, bệnh nhân có thể dùng macitentan 10 mg hoặc liệu pháp PAH thay thế nhãn mở. Trung vị thời gian điều trị mù đôi chung là 115 tuần (tối đa là 188 tuần ở nhóm macitentan).

Tuổi trung bình của tất cả bệnh nhân là 46 tuổi (từ 12-85 tuổi, trong đó có 20 bệnh nhân dưới 18 tuổi, 706 bệnh nhân từ 18 - 74 tuổi, và 16 bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên) với đa số các đối tượng là người da trắng (55%) và giới tính là nữ (77%). Khoảng 52%, 46% và 2% bệnh nhân đã là ở phân loại WHO FC II, III, và IV, theo thứ tự.

PAH vô căn hoặc di truyền là bệnh sinh phổ biến nhất trong quần thể nghiên cứu (57%), tiếp theo là PAH do rối loạn mô liên kết (31%), PAH liên quan đến bệnh tim bẩm sinh đơn giản đã được điều trị (8%) và PAH có liên quan đến các bệnh sinh khác (các thuốc và độc tố [3%] và HIV [1%]).

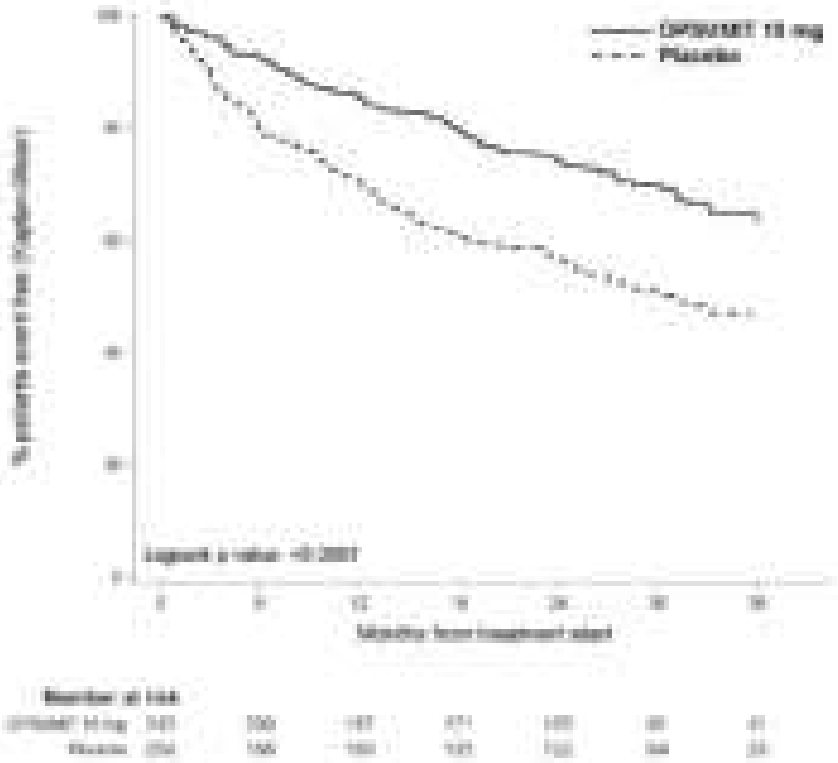
Tiêu chí kết quả

Điều trị với macitentan 10 mg làm giảm 45% nguy cơ (tỷ số nguy cơ [HR] 0,55, 97,5% CI: 0,39 đến 0,76, logrank p <0,0001) của tiêu chí kết hợp bệnh tật - tử vong cho đến khi EOT so với giả dược [Hình 1 và Bảng 1]. Hiệu quả điều trị được thiết lập sớm và duy trì dài.

Hiệu quả của macitentan 10 mg đối với tiêu chí chính là nhất quán trên các phân nhóm tuổi, giới tính, nguồn gốc chủng tộc, vùng địa lý, bệnh sinh, đơn trị liệu hoặc kết hợp với liệu pháp điều trị PAH khác và theo phân loại WHO FC (I/II và III/IV).

**Hình 1. Ước lượng Kaplan-Meier về biến cố bệnh tật-tử vong đầu tiên trong nghiên cứu SERAPHIN**

https://trungtamthuoc.com/




**Bảng 1 Tóm tắt các biến cố kết quả**

| Các tiêu chí và thống kê | Các bệnh nhân có biến cố | | So sánh giữa các nhóm điều trị Macitentan 10 mg so với Giả dược | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Giả dược (N = 250) | Macitentan 10 mg (N = 242) | Giảm nguy cơ tuyệt đối | Giảm nguy cơ tương đối (97,5% CI) | HR* (97,5% CI) | Giá trị p tính theo logrank |
| Biến cố bệnh tật – tử vong* | 33% | 17% | 16% | 49% (24%; 64%) | 0,35 (0,30; 0,70) | <0,0001 |
| Tử vong* n (%) | 19 (7,6%) | 14 (5,8%) | 2% | 30% (−42%; 71%) | 0,64 (0,29; 1,42) | 0,20 |
| PAH vẫn đi n (%) | 93 (37,2%) | 59 (24,4%) | 13% | 41% (27%; 65%) | 0,51 (0,35; 0,73) | <0,0001 |
| Bắt đầu dùng prostanoid | 6 (2,4%) | 1 (0,4%) | 2% | | | |

https://trungtamthuoc.com/

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| t.t./k.c.<br>n (%) | | | | | | |

[a] = dựa trên mô hình Cox's Proportional Hazard
[b] = % bệnh nhân có một biến cố tại thời điểm 36 tháng = 100 × (1 - ước lượng KM)
[c] = tử vong do mọi nguyên nhân cho đến thời điểm EOT bất kể có tình trạng xấu đi trước đó hay không

Số ca tử vong do mọi nguyên nhân cho đến thời điểm EOS ở nhóm macitentan 10 mg là 35 so với 44 ở nhóm giả dược (HR 0,77, 97,5% CI: 0,46 đến 1,28).

Nguy cơ tử vong do PAH hoặc nhập viện để điều trị PAH đến thời điểm EOT đã giảm 50% (HR 0,50, 97,5% CI: 0,34 đến 0,75, logrank p <0,0001) ở bệnh nhân dùng đồng macitentan 10mg (50 biến cố) so với giả dược (84 biến cố). Ở thời điểm 36 tháng, 44,6% bệnh nhân dùng giả dược và 29,4% bệnh nhân dùng macitentan 10mg (Giảm nguy cơ tuyệt đối = 15,2%) đã nhập viện vì PAH hoặc tử vong do nguyên nhân liên quan đến PAH.

Các tiêu chí về triệu chứng

Khả năng luyện tập được đánh giá như là một tiêu chí thứ cấp. Ở tháng điều trị thứ 6, điều trị với macitentan 10mg đã làm tăng 6MWD trung bình có hiệu chỉnh với giả dược là 22m, (97,5% CI: 3 đến 41, p = 0,0078). Đánh giá về 6MWD theo các nhóm phân loại chức năng cho thấy, mức tăng trung bình có hiệu chỉnh với giả dược, tính từ giá trị đo lúc ban đầu đến giá trị đo ở Tháng 6, là 37 mét (97,5% CI: 5 đến 69) trên các bệnh nhân FC III/ IV, và là 12 mét (97,5% CI : -8 đến 33) trên các bệnh nhân FC I/II. Sự gia tăng 6MWD có được với macitentan, được duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu.

Cơ hội cải thiện WHO FC cao hơn 74% khi điều trị với macitentan 10 mg so với giả dược ở tháng thứ 6 (tỷ số nguy cơ 1,74, 97,5% CI: 1,10 đến 2,74, p = 0,0065).

Macitentan 10 mg cải thiện chất lượng cuộc sống được đánh giá bởi bảng câu hỏi SF-36.

Các tiêu chí về huyết động

Các thông số huyết động được đánh giá trong một phân nhóm các bệnh nhân (giả dược [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) sau 6 tháng điều trị. Các bệnh nhân điều trị với macitentan 10mg đã có giảm trung vị 36,9% (97,5% CI: 21,7 đến 49,2%) về kháng trở mạch phổi và tăng trung vị 0,58 L/phút/m$^2$ (97,5% CI: 0,28 đến 0,93 L/phút/m$^2$) về chỉ số cung lượng tim so với giả dược.

Quần thể trẻ em

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với macitentan trong tất cả các phân nhóm trẻ em đối với PAH (xem phần "Liều dùng và cách dùng" để biết thông tin về sử dụng thuốc trên trẻ em).

**CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

https://trungtamthuoc.com/

Dược động học của macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó chủ yếu được ghi nhận trên người khỏe mạnh. Mức độ tiếp xúc với macitentan ở bệnh nhân PAH cao gấp khoảng 1,2 lần so với người khỏe mạnh. Mức độ tiếp xúc với chất chuyển hoá có hoạt tính, là chất có hoạt tính thấp hơn khoảng 5 lần so với macitentan, cao hơn xấp xỉ 1,3 lần ở các bệnh nhân so với người khỏe mạnh. Dược động học của macitentan ở bệnh nhân PAH không bị ảnh hưởng bởi mức độ nặng của bệnh.

Sau khi dùng đa liều, dược động học của macitentan tăng tỷ lệ với liều dùng cho đến liều 30 mg.

Hấp thu

Nồng độ macitentan tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 8 giờ. Sau đó, nồng độ macitentan trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm chậm, với thời gian bán thải lần lượt là khoảng 16 giờ và 48 giờ.

Ở những người khỏe mạnh, mức độ tiếp xúc với macitentan và chất chuyển hoá có hoạt tính của nó không thay đổi khi có thức ăn, do đó, macitentan có thể được uống cùng với thức ăn hoặc không.

Phân bố

Macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó liên kết nhiều với các protein huyết tương (>99%), chủ yếu là với albumin và với alpha1-acid glycoprotein ở mức độ thấp hơn. Macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ACT-132577 được phân bố tốt vào các mô, thể hiện bằng một thể tích phân bố biểu kiến (Vss/F) khoảng 50L và 40L, lần lượt với macitentan và ACT-132577.

Chuyển dạng sinh học

Macitentan có bốn con đường chuyển hóa chính. Depropyl hóa oxy hóa của sulfamide tạo ra một chất chuyển hoá có hoạt tính dược lý. Phản ứng này phụ thuộc vào hệ cytochrome P450, chủ yếu là CYP3A4 (khoảng 99%), với sự đóng góp nhỏ của CYP2C8, CYP2C9 và CYP2C19. Chất chuyển hóa có hoạt tính lưu thông trong huyết tương người và có thể đóng góp vào tác dụng dược lý. Các con đường chuyển hóa khác tạo ra các sản phẩm không có tác dụng dược lý. Một số thành viên của họ CYP2C, như CYP2C8, CYP2C9 và CYP2C19, cũng như CYP3A4, tham gia vào quá trình tạo thành các chất chuyển hóa này.

Thải trừ

Macitentan chỉ được bài xuất sau khi chuyển hóa nhiều. Đường bài xuất chủ yếu là qua nước tiểu, chiếm khoảng 50% liều dùng.

Quần thể đặc biệt

Tuổi, giới tính hoặc nguồn gốc chủng tộc không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên được động học của macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó.

Suy thận

https://trungtamthuoc.com/

Mức độ tiếp xúc với macitentan và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đã tăng lần lượt 1,3 lần và 1,6 lần, ở những bệnh nhân suy thận nặng. Sự gia tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng (xem phần "Liều dùng và cách dùng" và "Chống chỉ định").

Suy gan
Mức độ tiếp xúc với macitentan đã giảm 21%, 34% và 6% và đối với chất chuyển hóa có hoạt tính là 20%, 25% và 25% ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng, theo thứ tự. Mức giảm này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng (xem phần "Liều dùng và cách dùng" và "Chống chỉ định").

**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Ở chó, macitentan làm giảm huyết áp ở mức phơi nhiễm tương tự với mức phơi nhiễm ở người. Đã quan sát thấy sự dày lên của nội mạc động mạch vành ở mức phơi nhiễm gấp 17 lần ở người sau 4 đến 39 tuần điều trị. Do sự nhạy cảm đặc hiệu theo loài và biên độ an toàn, phát hiện này được xem là không có ý nghĩa trên người.

Đã quan sát thấy sự gia tăng khối lượng gan và phì đại tế bào gan ở chuột nhắt, chuột cống và chó sau khi điều trị với macitentan. Những thay đổi này phần lớn đều có thể đảo ngược và được coi là sự thích nghi không có hại của gan đối với sự gia tăng nhu cầu chuyển hóa.

Macitentan gây ra sự tăng sản niêm mạc từ mức độ tối thiểu đến nhẹ và thâm nhiễm viêm trong lớp dưới niêm mạc của khoang mũi trong nghiên cứu gây ung thư ở chuột nhắt, ở tất cả các liều. Không ghi nhận có phát hiện nào ở khoang mũi trong nghiên cứu độc tính kéo dài 3 tháng ở chuột nhắt hoặc trong các nghiên cứu ở chuột cống và chó.

Macitentan không có độc tính trên gen trên một bộ các thử nghiệm chuẩn *in vitro* và *in vivo*.

Macitentan không phải là chất gây độc tính với ánh sáng *in vivo* sau khi dùng đơn liều ở mức độ phơi nhiễm lên tới 24 lần mức độ phơi nhiễm trên người.

Các nghiên cứu về tính sinh ung thư trong thời gian 2 năm không phát hiện tiềm năng gây ung thư trên chuột nhắt và chuột cống, ở mức độ phơi nhiễm lần lượt gấp 18 lần và gấp 116 lần mức độ phơi nhiễm ở người.

Sự giãn ống dẫn tinh đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu độc tính mạn ở chuột cống đực và chó đực với biên độ an toàn lần lượt là 11,6 và 5,8. Sự giãn ống này hoàn toàn hồi phục được. Sau 2 năm điều trị, đã thấy chứng tạo ống dẫn tinh trên chuột cống ở mức phơi nhiễm gấp 4 lần mức phơi nhiễm ở người. Sự xuất hiện giảm sinh tinh trùng được quan sát thấy trong nghiên cứu về tính sinh ung thư kéo dài suốt tuổi thọ ở chuột cống và trong các nghiên cứu độc tính đa liều trên chó ở các mức phơi nhiễm mà tạo ra biên độ an toàn là 9,7 ở chuột cống và 23 ở chó. Biên độ an toàn đối với khả năng sinh sản là 18 đối với chuột cống đực và 44 đối với chuột cống cái. Không ghi nhận có phát hiện nào về tình hoàn ở chuột nhắt sau khi điều trị đến 2 năm. Hiện chưa biết tác dụng của macitentan trên khả năng sinh sản ở người là nam giới (phần "Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú").

Macitentan gây quái thai trên thỏ và chuột cống ở tất cả các liều lượng được thử nghiệm. Ở cả hai loài đều có những bất thường về tim mạch và dung hợp cung hàm dưới.

https://trungtamthuoc.com/

Việc sử dụng macitentan cho chuột cống cái từ cuối thai kỳ qua đến thời kỳ cho con bú ở mức phơi nhiễm của chuột mẹ gấp 5 lần mức phơi nhiễm ở người, làm giảm sự sống còn của chuột con và làm suy giảm khả năng sinh sản của chuột con, đã bị phơi nhiễm với macitentan vào thời kỳ cuối trong tử cung và qua sữa trong thời gian bú mẹ.
Điều trị cho các con chuột cống non từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 114 sau khi được sinh ra, làm giảm sự gia tăng trọng lượng cơ thể dẫn đến những ảnh hưởng thứ phát trên sự phát triển (trì hoãn nhẹ sự dịch chuyển xuống của tinh hoàn, giảm chiều dài các xương dài có hồi phục, chu kỳ động dục kéo dài). Sự gia tăng nhẹ hiện tượng mất phối trước và sau khi làm tổ, giảm số lượng con trung bình và giảm khối lượng tinh hoàn và mào tinh hoàn, đã được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm gấp 7 lần mức phơi nhiễm ở người. Teo ống tinh hoàn và ảnh hưởng tối thiểu đến các thông số về sinh sản và hình thái tinh trùng được ghi nhận khi phơi nhiễm ở mức gấp 3,8 lần mức độ phơi nhiễm ở người.

**BẢO QUẢN**
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**
Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim

**HẠN DÙNG**
5 năm kể từ ngày sản xuất

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**
Tiêu chuẩn cơ sở

**NHÀ SẢN XUẤT**
**Excella GmbH & Co. KG**
Nürnberger Str. 12, 90537 Feucht, Germany/ Đức

**NHÀ ĐÓNG GÓI**
**Patheon France**
40, Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, France/ Pháp

**NHÀ XUẤT XƯỞNG**
**Actelion Pharmaceuticals Ltd**
Trụ sở: Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, Switzerland/ Thụy Sỹ
Địa điểm SX: Gewerbestrasse 12, 4123 Allschwil, Switzerland/ Thụy Sỹ