

Lần đầu: 08 / 10 / 19

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

WHO
GMP

SDK :

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(as Bosentan monohydrate)



WHO
GMP

Sản xuất tại: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ**
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường
Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: vỉ **RAVENELL-62,5**
Vỉ nhôm - nhôm x 10 viên

Dùng đúng liều chỉ định

Dùng đúng liều chỉ định

Dùng đúng liều chỉ định

Dùng đúng liều chỉ định

Dùng đúng liều chỉ định

Số lô SX: HD:

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

Ravenell-125

Bosentan 125 mg
(dưới dạng Bosentan monohydrat)

DAVIPHARM

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM DAT VI PHU

Tỉ lệ i: 100% kích thước thực tế



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương

IV



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

RAVENELL-62,5

Viên nén bao phim

RAVENELL-125

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim **RAVENELL-62,5** chứa:

Bosentan..... 62,5 mg

(dưới dạng Bosentan monohydrat)

Tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, L-HPC, natri starch glycolat, poloxamer 407, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, dầu thầu dầu, màu oxyd sắt đỏ, màu oxyd sắt vàng.

Mỗi viên nén bao phim **RAVENELL-125** chứa:

Bosentan..... 125 mg

(dưới dạng Bosentan monohydrat)

Tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, L-HPC, natri starch glycolat, poloxamer 407, silicon dioxyd, magnesi stearat, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, dầu thầu dầu, màu oxyd sắt đỏ, màu oxyd sắt vàng.

2. Mô tả sản phẩm:

RAVENELL-62,5: Viên nén dài bao phim màu vàng, một mặt dập logo , mặt kia dập vạch ngang.

RAVENELL-125: Viên nén dài bao phim màu hồng, một mặt dập logo , mặt kia dập vạch ngang.

3. Quy cách đóng gói:

RAVENELL-62,5: Hộp 4 vỉ x 14 viên.

RAVENELL-125: Hộp 4 vỉ x 14 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm **RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125** chứa thành phần chính có tác dụng được lý là bosentan, dưới dạng bosentan monohydrat, có tác dụng ức chế hormon tự nhiên tên là endothelin-1 (ET-1), enzym này gây co mạch máu. Do đó, bosentan có tác dụng giãn mạch.

RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125 được sử dụng để điều trị:

- Tăng áp lực động mạch phổi (PAH): Tăng áp lực động mạch phổi là bệnh mà mạch máu phổi bị hẹp nghiêm trọng dẫn đến tăng áp lực ở động mạch phổi (động mạch phổi là động mạch dẫn máu từ tim đến phổi). Khi đó, lượng oxy máu lấy được từ phổi giảm, gây khó khăn cho các hoạt động thể chất. Bosentan làm giãn động mạch phổi, máu dẫn từ tim về động mạch phổi dễ dàng hơn. Làm hạ huyết áp và giảm các triệu chứng.

Bosentan được sử dụng để điều trị ở bệnh nhân tăng áp lực phổi độ III để cải thiện khả năng gắng sức (khả năng thực hiện các hoạt động thể chất) và triệu chứng của bệnh.

Thuốc cũng có hiệu quả ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi độ II.



“Độ” thể hiện mức độ nghiêm trọng của bệnh:

- “Độ III”: Tăng áp lực động mạch phổi có hạn chế đáng kể hoạt động gắng sức.

- “Độ II”: Tăng áp lực động mạch phổi có hạn chế nhẹ hoạt động gắng sức.

Bosentan có thể được chỉ định cho các bệnh tăng áp lực động mạch phổi:

- Tiên phát (không rõ nguyên nhân hoặc có tính gia đình).

- Gây ra bởi xơ cứng bì (còn gọi là xơ cứng bì hệ thống, các mô liên kết hỗ trợ cho da và các cơ quan khác phát triển bất thường).

- Gây ra bởi khuyết tật tim bẩm sinh với các nhánh rẽ (lối đi bất thường) gây ra dòng chảy bất thường của máu qua tim và phổi.

Loét ngón tay/ chân ở bệnh nhân bị xơ cứng bì. Bosentan làm giảm số lượng vết loét mới của các ngón tay/ chân.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Điều trị với bosentan nên được chỉ định và theo dõi bởi các bác sỹ có kinh nghiệm điều trị tăng áp lực động mạch phổi hoặc xơ cứng bì.

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Liều dùng:

Người lớn

Liều trong 4 tuần đầu là uống viên 62,5 mg, 2 lần mỗi ngày (sáng và tối), sau đó bác sỹ thường chỉ định bạn uống viên 125 mg, 2 lần mỗi ngày dựa vào khả năng đáp ứng của bạn với bosentan.

Trẻ em

Liều cho trẻ em chỉ áp dụng cho bệnh tăng áp lực động mạch phổi. Đối với trẻ em từ 1 tuổi trở lên, khởi đầu điều trị với liều 2 mg/ kg x 2 lần/ ngày (sáng và tối). Bác sỹ sẽ quyết định liều chính xác cho bạn.

Trong quá trình sử dụng thuốc, nếu bạn gặp bất kỳ vấn đề gì, hãy liên hệ với bác sỹ.

Cách dùng

Uống vào buổi sáng và tối, uống nguyên viên với nước. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn thuộc các trường hợp sau:

- Bạn mẫn cảm với bosentan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bạn bị bệnh gan.

- Bạn mang thai hoặc có thể mang thai (khi bạn sử dụng biện pháp mang thai không đáng tin cậy).

- Bạn đang sử dụng cyclosporin A.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125 có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất khi sử dụng RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125 là:

- Chức năng gan bất thường.

- Thiếu máu, đôi khi cần phải truyền máu.

Các triệu chứng cho thấy gan bạn hoạt động không tốt: Buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, vàng mắt, nước tiểu sậm màu, ngứa ngáy, mệt mỏi, triệu chứng giả cúm.

Nếu bạn nhận thấy các triệu chứng này, thông báo cho bác sỹ.

Các tác dụng không mong muốn khác:

Rất thường gặp, có thể tác động đến hơn 1 trong 10 người

Đau đầu, phù (sưng chân, mắt cá và các triệu chứng khác của giữ dịch).

Thường gặp, có thể tác động đến 1 trong 10 người

Đỏ bừng mặt, phản ứng quá mẫn, trào ngược dạ dày, thực quản, tiêu chảy, ngất, hồi hộp, đánh trống ngực, hạ huyết áp, nghẹt mũi.

Ít gặp, có thể tác động đến 1 trong 100 người

Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu/ bạch cầu trung tính, tăng chỉ số chức năng gan bao gồm khả năng viêm gan sẵn có nặng hơn hoặc vàng da, vàng mắt.

Hiếm gặp, có thể tác động đến 1 trong 1.000 người

Sốc phản vệ, phù mạch (chủ yếu ở xung quanh mắt, môi, lưỡi và cổ), hoại tử gan, suy gan.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Một số thuốc có thể tương tác với bosentan nên phải thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Bạn phải thông báo với bác sĩ nếu bạn sử dụng các thuốc sau đây, việc này rất quan trọng

- Cyclosporin A (thuốc sử dụng sau khi ghép cơ quan và điều trị vảy nến), thuốc này không được dùng chung với bosentan.

- Sirolimus hoặc tacrolimus, thuốc sử dụng sau khi ghép cơ quan, không khuyến cáo dùng chung với bosentan.

- Glibenclamid (thuốc điều trị đái tháo đường), rifampicin (thuốc điều trị lao) hoặc fluconazol (thuốc kháng nấm), nevirapin (thuốc điều trị HIV), không khuyến cáo dùng chung với bosentan.

- Các thuốc điều trị HIV, có thể cần theo dõi chặt chẽ khi dùng chung với bosentan.

- Thuốc tránh thai hormon, nếu là phương pháp tránh thai duy nhất thì hiệu quả tránh thai sẽ mất khi dùng chung với bosentan. Liên hệ với bác sĩ để được tư vấn phương pháp tránh thai tốt nhất trong trường hợp này.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, nên uống liều đó ngay khi có thể. Sau đó, uống thuốc theo lịch trình cũ. Không được gấp đôi liều.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Đột ngột ngưng thuốc có thể làm triệu chứng nặng hơn. Không được tự ý ngưng thuốc trừ khi được bác sĩ chỉ định. Bác sĩ sẽ khuyên bạn giảm liều từ từ một vài ngày trước khi ngưng hẳn.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín. Letrozol là hóa chất độc do đó cần thận trọng trong bảo quản, vận chuyển và tiêu hủy.

Đặt thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu dùng thuốc nhiều hơn chỉ dẫn, ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, bác sỹ sẽ cho bạn làm các xét nghiệm sau:

- Xét nghiệm máu kiểm tra chức năng gan.
- Xét nghiệm máu kiểm tra thiếu máu (hemoglobin thấp).
- Thử thai nếu bạn là phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản.

Một số bệnh nhân sau khi sử dụng bosentan có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và thiếu máu.

Trong khi dùng thuốc, bác sỹ sẽ cho bạn làm các xét nghiệm sau:

Trong khi điều trị với bosentan, bác sỹ sẽ cho bạn xét nghiệm máu định kỳ để theo dõi chức năng gan và nồng độ haemoglobin.

Xét nghiệm chức năng gan được thực hiện hàng tháng trong suốt thời gian điều trị với bosentan. Sau khi tăng liều, xét nghiệm máu sẽ được thực hiện sau 2 tuần.

Xét nghiệm nồng độ haemoglobin được thực hiện hàng tháng trong 4 tháng đầu điều trị, sau đó mỗi 3 tháng do bệnh nhân sử dụng bosentan có thể bị thiếu máu.

Nếu kết quả xét nghiệm bất thường, bác sỹ sẽ quyết định giảm liều hoặc ngưng điều trị bằng bosentan và làm thêm nhiều xét nghiệm khác để tìm nguyên nhân.

Cảnh báo về tá dược

RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125 có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên

Không dùng thuốc này cho trẻ em bị xơ cứng bì hệ thống và loét ngón tay/ chân đang tiến triển.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú và các thông tin khác liên quan

Phụ nữ mang thai

Nếu bạn đang mang thai, hoặc nghĩ rằng mình đang mang thai, hoặc dự định có thai, không được sử dụng bosentan.

Bosentan có thể ảnh hưởng đến thai nhi. Nếu bạn là phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản, bác sỹ sẽ cho bạn thử thai trước khi điều trị và trong khi điều trị với bosentan.

Phụ nữ cho con bú

Thông báo cho bác sỹ ngay nếu bạn đang cho con bú. Bạn phải ngừng cho con bú nếu bạn được chỉ định điều trị với bosentan vì không rõ bosentan có qua được sữa mẹ hay không.

Thuốc tránh thai

Nếu bạn có khả năng mang thai, sử dụng phương pháp tránh thai đáng tin cậy trong khi sử dụng bosentan. Bác sỹ điều trị hoặc bác sỹ phụ sản sẽ tư vấn cho bạn. Bosentan có thể làm cho các phương pháp tránh thai sử dụng hormon (uống, tiêm, cấy hoặc dán trên da) mất tác dụng.

Do đó, nếu bạn sử dụng thuốc tránh thai hormon, bạn phải sử dụng thêm các phương pháp như bao cao su, màng ngăn... Thử thai hàng tháng trong thời gian sử dụng bosentan.

Sinh sản

Nếu bạn là nam đang điều trị với bosentan, có thể lượng tinh trùng của bạn sẽ giảm. Không thể loại trừ khả năng ảnh hưởng đến việc có con của bạn. Tham vấn ý kiến bác sỹ về vấn đề này.

Lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu chuyên biệt nào về tác động của bosentan đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bosentan có thể làm hạ huyết áp, với triệu chứng chóng mặt hoặc ngất, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

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

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Mã ATC: C02K X01.

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

Các hormon thần kinh endothelin-1 (ET-1) là một trong những chất gây co mạch mạnh và có thể thúc đẩy xơ vữa, tăng sinh tế bào, phì đại và tái cấu trúc tim, và gây viêm. Các tác dụng qua trung gian bởi endothelin gắn kết thụ thể ET_A và ET_B nằm ở nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu. Nồng độ ET-1 ở mô và huyết tương tăng lên ở một số bệnh tim mạch và các bệnh mô liên kết, bao gồm tăng áp lực động mạch phổi, xơ cứng bì, suy tim cấp tính và mạn tính, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp hệ thống và xơ vữa động mạch, cho thấy vai trò bệnh học của ET-1 trong các bệnh này. Trong tăng áp động mạch phổi và suy tim, khi không có mặt chất đối kháng receptor endothelin, nồng độ ET-1 tăng lên liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tiên lượng của các bệnh này.

Bosentan cạnh tranh với ET-1 và các ET peptid khác trong việc gắn kết với thụ thể ET_A và ET_B. Ái lực với các thụ thể ET_A ($K_i = 4,1 - 43$ nanomol) hơi cao hơn so với các thụ thể ET_B ($K_i = 38 - 730$ nanomol). Bosentan đối kháng chuyên biệt với các thụ thể ET và không gắn kết với các receptor khác.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của bosentan nghiên cứu chủ yếu trên người khỏe mạnh. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế cho thấy nồng độ bosentan ở bệnh nhân người lớn bị tăng áp lực động mạch phổi cao hơn khoảng 2 lần so với người khỏe mạnh.

Ở người khỏe mạnh, dược động học của bosentan phụ thuộc vào liều và thời gian. Thời gian bán thải và thể tích phân bố giảm khi tăng liều tiêm tĩnh mạch và tăng theo thời gian. Sau khi uống, phơi nhiễm toàn thân tỷ lệ thuận với liều lên đến 500 mg. Ở liều cao hơn, C_{max} và AUC ít tỉ lệ thuận với liều dùng hơn.

Hấp thu

Ở người khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 50% và không ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ huyết tương tối đa đạt được sau khoảng 3 - 5 giờ.

Phân bố

Bosentan gắn kết nhiều (> 98%) với protein huyết tương, chủ yếu albumin. Bosentan không xâm nhập vào hồng cầu. Thể tích phân bố (V_{ss}) khoảng 18 lít sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 250 mg.

Chuyển hóa và thải trừ

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều 250 mg, độ thanh thải là 8,2 L/h. Thời gian bán thải t_{1/2} là 5,4 giờ.

Sau khi sử dụng đa liều, nồng độ huyết tương của bosentan giảm dần xuống còn 50 - 65% so với sử dụng đơn liều. Việc giảm nồng độ này có thể là do sự cảm ứng tự động của enzym chuyển hóa ở gan. Trạng thái ổn định đạt được sau 3 - 5 ngày.

Bosentan được thải trừ qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan bởi các isoenzym CYP450, CYP2C9 và CYP3A4. Ít hơn 3% của liều uống thải trừ qua nước tiểu.

Bosentan có 3 chất chuyển hóa và chỉ có 1 trong số này có hoạt tính dược lý. Chất chuyển hóa này được thải trừ chủ yếu không đổi qua mật. Ở bệnh nhân người lớn, lượng chất chuyển hóa có hoạt tính nhiều hơn so với người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân có bằng chứng và sự hiện diện của ứ mật, lượng chất chuyển hóa có hoạt tính có thể tăng lên.

Bosentan là chất cảm ứng của CYP2C9 và CYP3A4 và cũng có thể của CYP2C19 và P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan ức chế tiết muối mật trong các tế bào gan.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy bosentan không có tác dụng ức chế với các isoenzym thử nghiệm (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Do đó, bosentan không làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc chuyển hóa bởi các isoenzym này.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), không có sự thay đổi dược động học. AUC ở trạng thái ổn định của bosentan cao hơn 9%, và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn 33% ở bệnh nhân suy gan nhẹ so với bệnh nhân khỏe mạnh.

Chưa có nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Bosentan bị chống chỉ định cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng (Child-Pugh B/ C).

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15 - 30 ml/ phút), nồng độ bosentan giảm khoảng 10%. Nồng độ huyết tương chất chuyển hóa của bosentan tăng khoảng 2 lần ở bệnh nhân suy thận so với người chức năng thận bình thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không có kinh nghiệm lâm sàng chuyên biệt ở bệnh nhân thẩm phân máu. Dựa trên đặc tính hóa lý và khả năng gắn kết protein cao, bosentan không thể loại ra khỏi tuần hoàn bằng phương pháp lọc máu.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng áp lực động mạch phổi (PAH) để cải thiện khả năng gắng sức và triệu chứng ở bệnh nhân độ III theo phân loại của WHO. Hiệu quả đã được chứng minh trong:

- Tăng áp lực động mạch phổi tiên phát (vô căn hoặc di truyền).
- Tăng áp lực động mạch phổi thứ phát do xơ cứng bì mà không có bệnh phổi kẽ nặng.

Đã ghi nhận bosentan cho một số tác dụng cải thiện ở bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch phổi độ II theo phân loại WHO.

Bosentan cũng được chỉ định để giảm số lượng vết loét ngón tay/ chân mới ở bệnh nhân xơ cứng bì toàn thể và vết loét ngón tay/ chân đang tiến triển.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng

Thuốc được sử dụng đường uống, uống vào buổi sáng hoặc chiều, có thể cùng hoặc không cùng với thức ăn. Viên nén bao phim nên được uống nguyên viên với nước.

Liều dùng

Tăng áp lực động mạch phổi

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

Người lớn

Ở người lớn trưởng thành, nên bắt đầu điều trị bosentan với liều 62,5 mg x 2 lần/ ngày trong vòng 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg x 2 lần/ ngày. Áp dụng liều tương tự khi sử dụng lại bosentan sau khi tạm ngừng điều trị.

Trẻ em

Dữ liệu dược động học trên trẻ em cho thấy nồng độ bosentan huyết tương ở trẻ em từ 1 - 15 tuổi bị PAH có giá trị trung bình thấp hơn so với người trưởng thành, và nồng độ không tăng lên khi tăng liều bosentan đến 2 mg/ kg cân nặng, hoặc tăng tần suất sử dụng từ 2 lên 3 lần/ ngày. Tăng liều hay tần suất sử dụng dường như không làm tăng thêm lợi ích trên lâm sàng.

Dựa trên các kết quả dược động học này, khi sử dụng cho trẻ em bị PAH từ 1 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo và duy trì là 2 mg/ kg vào buổi sáng và tối.

Ở trẻ sơ sinh bị tăng áp lực phổi kéo dài (PPHN), chưa chứng minh được lợi ích của việc sử dụng bosentan trong điều trị. Không có liều khuyến cáo cho đối tượng bệnh nhân này.

Tình trạng lâm sàng xấu đi

Trong trường hợp bệnh nặng hơn (ví dụ: Giảm 10% khoảng cách đi bộ 6 phút so với kết quả trước khi điều trị) mặc dù đã điều trị với bosentan ít nhất 8 tuần (liều mục tiêu ít nhất 4 tuần), cân nhắc các phương pháp điều trị khác. Tuy nhiên, một vài bệnh nhân không có kết quả điều trị sau 8 tuần sử dụng bosentan có thể có kết quả sau khi điều trị thêm 4 tuần hoặc 8 tuần điều trị nữa.

Trong trường hợp tình trạng lâm sàng nặng hơn xuất hiện muộn mặc dù đã điều trị với bosentan (ví dụ: Sau nhiều tháng điều trị), nên đánh giá lại điều trị. Một vài bệnh nhân không đáp ứng tốt với liều 125 mg x 2 lần/ ngày có thể cải thiện dung tích sống gắng sức khi tăng liều lên 250 mg x 2 lần/ ngày. Đánh giá lợi ích/ nguy cơ cẩn thận, khả năng độc với gan phụ thuộc vào liều.

Ngừng điều trị

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế khi ngừng đột ngột bosentan ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi. Không có bằng chứng cho thấy phản ứng dội ngược cấp tính. Tuy nhiên, để tránh tình trạng lâm sàng nặng hơn do khả năng phản ứng dội ngược, nên cân nhắc giảm liều từ từ (giảm $\frac{1}{2}$ liều trong thời gian 3 đến 7 ngày). Theo dõi chặt chẽ hơn trong suốt thời gian ngừng điều trị.

Nếu quyết định ngừng sử dụng bosentan, nên ngừng từ từ trong khi dùng một thuốc khác thay thế.

Xơ cứng bì toàn thể với loét ngón tay/ chân đang tiến triển

Chỉ nên bắt đầu điều trị và được theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị xơ cứng bì toàn thể.

Người lớn

Ở người lớn trưởng thành, nên bắt đầu điều trị bosentan với liều 62,5 mg x 2 lần/ ngày trong vòng 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg x 2 lần/ ngày. Áp dụng liều tương tự khi sử dụng lại bosentan sau khi tạm ngừng điều trị.

Nghiên cứu lâm sàng cho chỉ định này chỉ giới hạn trong thời gian 6 tháng.

Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân và việc cần thiết tiếp tục điều trị. Cần cân nhắc lợi ích/ nguy cơ, cân nhắc khả năng gây độc gan của bosentan.

Trẻ em

Không có dữ liệu về an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân dưới 18 tuổi. Không có dữ liệu được động học sử dụng bosentan cho trẻ em dưới 18 tuổi bị bệnh này.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Bosentan bị chống chỉ định với bệnh nhân suy gan trung bình và nặng. Không cần thiết điều chỉnh liều với bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân đang thẩm phân máu.

Người cao tuổi

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

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với bosentan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan trung bình và nặng (Child-Pugh B hoặc C).

Giá trị enzym aminotransferase gan, ví dụ ALT, AST, cao hơn gấp 3 lần so với giá trị giới hạn bình thường trên.

Sử dụng chung với cyclosporin A.

Phụ nữ có thai.

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



Handwritten signature in blue ink.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Chưa thiết lập được hiệu quả của bosentan trên bệnh nhân bị tăng áp lực động mạch phổi nặng. Khuyến cáo đổi qua phương pháp điều trị khác khi bệnh ở giai đoạn nặng (ví dụ epoprostenol) nếu tình trạng lâm sàng xấu đi.

Đánh giá lợi ích/ nguy cơ của bosentan chưa đầy đủ với bệnh nhân độ I theo bảng phân loại WHO đánh giá chức năng phổi trong tăng áp lực động mạch phổi.

Chỉ nên điều trị bằng bosentan nếu huyết áp tâm thu toàn thể cao hơn 85 mmHg.

Bosentan chưa cho thấy hiệu quả trong làm lành vết loét ngón tay hiện có.

Chức năng gan

Tăng aminotransferase gan, ví dụ AST, ALT do bosentan phụ thuộc vào liều. Enzym gan thay đổi trong vòng 26 tuần đầu điều trị nhưng cũng có thể trở lại bình thường. Tăng enzym gan có thể là do ức chế cạnh tranh đào thải muối mật từ tế bào gan, nhưng cũng có thể do cơ chế khác chưa rõ, và có thể dẫn đến suy gan. Tích lũy bosentan ở tế bào gan dẫn đến hoại tử tế bào có khả năng phá hủy gan nghiêm trọng, hoặc không thể loại trừ khả năng do cơ chế miễn dịch sinh lý khác. Nguy cơ suy gan có thể tăng khi sử dụng các thuốc ức chế bơm muối mật ra ngoài, ví dụ rifampicin, glibenclamid và cyclosporin A dùng đồng thời với bosentan, nhưng dữ liệu còn hạn chế.

Phải xét nghiệm nồng độ aminotransferase gan trước khi bắt đầu điều trị và hàng tháng trong thời gian điều trị với bosentan. Ngoài ra, phải kiểm tra nồng độ aminotransferase 2 tuần sau khi tăng liều.

Khuyến cáo trong trường hợp tăng AST/ALT

AST/ALT tăng từ 3 - 5 lần giới hạn bình thường trên

Khuyến cáo điều trị và theo dõi.

Để chắc chắn, nên xét nghiệm gan lần 2; nếu đã chắc chắn, dựa trên đáp ứng từng cá nhân mà quyết định việc sử dụng bosentan, có thể giảm liều hoặc ngừng bosentan. Tiếp tục theo dõi nồng độ aminotransferase ít nhất mỗi 2 tuần. Nếu nồng độ aminotransferase trở về mức trước khi điều trị thì cân nhắc tiếp tục hoặc sử dụng lại bosentan (xem “Điều trị lại với bosentan”).

AST/ALT tăng từ 5 - 8 lần giới hạn bình thường trên

Để chắc chắn, nên xét nghiệm gan lần 2; nếu đã chắc chắn, nên ngừng điều trị và theo dõi nồng độ aminotransferase ít nhất mỗi 2 tuần. Nếu nồng độ aminotransferase trở về mức trước khi điều trị thì cân nhắc tiếp tục hoặc sử dụng lại bosentan (xem “Điều trị lại với bosentan”).

AST/ALT tăng trên 8 lần giới hạn bình thường trên

Nên ngừng điều trị và không cân nhắc sử dụng lại bosentan.

Trong trường hợp có triệu chứng lâm sàng tổn thương gan, ví dụ như buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, hôn mê hay mệt mỏi bất thường, triệu chứng như cúm (đau khớp, đau cơ, sốt), phải ngừng điều trị và không cân nhắc sử dụng lại bosentan.

Điều trị lại với bosentan

Điều trị lại với bosentan chỉ được cân nhắc nếu lợi ích của việc điều trị với bosentan vượt trội so với nguy cơ và khi nồng độ aminotransferase gan nằm trong khoảng giá trị trước khi điều trị. Cần tham khảo thêm ý kiến của bác sĩ chuyên khoa gan. Sử dụng lại bosentan nên tuân theo liều khuyến cáo ở phần liều lượng và cách dùng. Phải xét nghiệm nồng độ aminotransferase gan trong vòng 3 ngày sau khi sử dụng lại, và một lần nữa sau 2 tuần, và sau đó là theo khuyến cáo ở phía trên.

Nồng độ haemoglobin

Việc điều trị với bosentan có liên quan đến việc giảm nồng độ haemoglobin phụ thuộc liều. Trong nghiên cứu placebo có đối chứng, giảm nồng độ haemoglobin do bosentan không tiến triển và ổn định sau 4 - 12 tuần sau khi điều trị. Nên kiểm tra nồng độ haemoglobin trước khi bắt đầu điều trị, mỗi tháng trong 4 tháng đầu điều trị, và cứ mỗi 3 tháng sau đó. Nếu có sự giảm nồng độ haemoglobin đáng kể trên lâm

sàng, đánh giá và kiểm tra kỹ hơn để tìm hiểu nguyên nhân và sự cần thiết phải điều trị chuyên biệt. Đã ghi nhận trường hợp thiếu máu phải truyền hồng cầu.

Thuyên tắc tĩnh mạch phổi

Trường hợp phù phổi đã được báo cáo với các thuốc giãn mạch (chủ yếu là prostacyclin) khi sử dụng ở bệnh nhân bị thuyên tắc tĩnh mạch phổi. Do đó, nếu dấu hiệu phù phổi xuất hiện khi điều trị với bosentan ở bệnh nhân bị PAH, cần nhắc khả năng có liên quan với thuyên tắc tĩnh mạch phổi. Đã có báo cáo về trường hợp phù phổi ở bệnh nhân điều trị với bosentan khi bệnh nhân được chẩn đoán nghi ngờ bị thuyên tắc tĩnh mạch phổi.

Bệnh nhân tăng áp lực phổi đồng thời bị suy thất trái

Không có nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân bị tăng áp lực phổi và đồng thời bị suy thất trái. Khuyến cáo bệnh nhân theo dõi dấu hiệu giữ dịch (ví dụ: Tăng cân), đặc biệt nếu bệnh nhân đang bị suy tâm thu nghiêm trọng. Nếu gặp trường hợp này, khuyến cáo sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc tăng liều thuốc lợi tiểu đang sử dụng. Cần nhắc sử dụng thuốc lợi tiểu ở bệnh nhân có bằng chứng cho thấy bị giữ dịch trước khi bắt đầu điều trị với bosentan.

Bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi đồng thời nhiễm HIV

Kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng còn hạn chế khi sử dụng bosentan cho bệnh nhân bị PAH kết hợp với nhiễm HIV, đang điều trị với thuốc kháng retrovirus. Nghiên cứu tương tác thuốc giữa bosentan và lopinavir + ritonavir ở nhóm khỏe mạnh cho thấy nồng độ bosentan huyết tương tăng lên, nồng độ đỉnh đạt được sau 4 ngày đầu điều trị. Khi bắt đầu điều trị bằng bosentan ở bệnh nhân phải sử dụng thuốc ức chế protease, theo dõi chặt chẽ khả năng dung nạp của bệnh nhân với bosentan từ lúc bắt đầu điều trị, nguy cơ hạ huyết áp và xét nghiệm chức năng gan. Không thể loại trừ nguy cơ dài hạn độc gan và tăng biến cố bất lợi huyết học khi bosentan được sử dụng cùng với các thuốc kháng retrovirus. Do khả năng tương tác liên quan đến tác dụng cảm ứng CYP450 của bosentan, có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc kháng retrovirus, nên theo dõi chặt chẽ ở bệnh nhân bị nhiễm HIV.

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

An toàn và dung nạp của bosentan đã được nghiên cứu trong nghiên cứu 12 tuần không đối chứng ở 11 bệnh nhân bị tăng áp lực phổi thứ phát do COPD nghiêm trọng (giai đoạn III theo phân loại GOLD). Đã quan sát thấy tăng thời gian thông khí và giảm bão hòa oxy, và biến cố bất lợi thường gặp nhất là khó thở và sẽ biến mất khi ngừng bosentan.

Cảnh báo liên quan tá dược

RAVENELL-62,5/ RAVENELL-125 có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

Để xa tầm tay trẻ em.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản (quái thai, độc phôi thai). Không có dữ liệu đáng tin cậy về sử dụng bosentan cho phụ nữ có thai. Nguy cơ trên người vẫn chưa rõ. Chống chỉ định bosentan cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai

Bosentan có thể làm mất tác dụng tránh thai của thuốc tránh thai dạng hormone, và từ đó có thể dẫn đến nguy cơ tăng áp lực phổi nặng hơn trong thai kỳ cũng như gây quái thai (đã được quan sát thấy ở động vật).

Không được bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi họ sử dụng biện pháp ngừa thai an toàn và kết quả xét nghiệm cho thấy không có thai trước khi điều trị.

Thuốc tránh thai dạng hormone không thể là biện pháp tránh thai duy nhất trong suốt thời gian điều trị với bosentan.

ay

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

Thời kỳ cho con bú

Không rõ bosentan có tiết qua sữa mẹ hay không. Không khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Sinh sản

Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có tác động trên tinh hoàn. Khi nghiên cứu tác dụng bosentan trên chức năng tinh hoàn ở bệnh nhân bị PAH, 8 trong số 24 bệnh nhân cho thấy giảm nồng độ tinh trùng 42% tính từ mức cơ bản sau 3 hoặc 6 tháng sử dụng bosentan. Dựa trên các nghiên cứu và dữ liệu tiền lâm sàng, không thể loại trừ khả năng bosentan ảnh hưởng đến lượng tinh trùng ở nam giới. Ở bệnh nhi nam, có thể có tác động dài hơn lên khả năng sinh sản sau khi điều trị với bosentan.

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

Không có nghiên cứu chuyên biệt nào về tác động của bosentan đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bosentan có thể làm hạ huyết áp, với triệu chứng chóng mặt hoặc ngất, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Bosentan là chất cảm ứng cytochrom P450 (CYP), isoenzym CYP3A4 và CYP2C9. Dữ liệu *in vitro* cũng cho thấy khả năng cảm ứng CYP2C19. Do đó, nồng độ huyết tương của các chất chuyển hóa bởi các isoenzym này sẽ giảm khi sử dụng chung với bosentan. Cần nhắc khả năng thay đổi hiệu quả của các thuốc chuyển hóa bởi các isoenzym này. Nên điều chỉnh liều của các thuốc này khi bắt đầu điều trị, thay đổi liều hoặc ngừng sử dụng bosentan.

Bosentan được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4. Việc ức chế các isoenzym này có thể làm tăng nồng độ của bosentan. Tác động của chất ức chế CYP2C9 trên nồng độ bosentan chưa được nghiên cứu. Nên thận trọng khi phối hợp.

Fluconazol và các chất ức chế cả hai isoenzym CYP2C9 và CYP3A4

Sử dụng chung với fluconazol, chất ức chế chủ yếu CYP2C9, nhưng một mức độ nào đó cũng ức chế CYP3A4, có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ của bosentan. Không khuyến cáo sử dụng chung. Cũng vì lý do này, việc sử dụng chung chất ức chế CYP3A4 (ví dụ: Ketoconazol, itraconazol hoặc ritonavir) và CYP2C9 (ví dụ: Voriconazol) với bosentan không được khuyến cáo.

Cyclosporin A

Chống chỉ định sử dụng chung bosentan với cyclosporin A (chất ức chế calcineurin). Khi sử dụng chung, nồng độ đáy ban đầu bosentan tăng khoảng 30 lần so với sử dụng bosentan đơn trị. Ở trạng thái ổn định, nồng độ bosentan huyết tương tăng khoảng 3 - 4 lần so với sử dụng bosentan đơn trị. Cơ chế tương tác có thể là do ức chế hấp thu qua trung gian protein vận chuyển của bosentan vào tế bào gan bởi cyclosporin.

Tacrolimus, sirolimus

Sử dụng chung tacrolimus hoặc sirolimus với bosentan chưa được nghiên cứu, nhưng sử dụng chung với bosentan có thể làm tăng nồng độ huyết tương của bosentan khi ngoại suy từ cyclosporin A. Sử dụng chung với bosentan có thể làm giảm nồng độ của tacrolimus và sirolimus. Vì vậy, không nên sử dụng bosentan chung với sirolimus và tacrolimus. Bệnh nhân cần thiết phải phối hợp các thuốc này nên theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi liên quan đến nồng độ trong máu của bosentan và tacrolimus, sirolimus.

Glibenclamid

Sử dụng chung bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày trong vòng 5 ngày làm giảm nồng độ huyết tương của glibenclamid (cơ chất của CYP3A4) 40%, có thể làm giảm đáng kể tác dụng hạ đường huyết. Nồng độ huyết tương của bosentan cũng giảm 29%. Ngoài

ra, tăng tần suất tăng enzym aminotransferase đã quan sát thấy ở bệnh nhân sử dụng phối hợp 2 thuốc này. Cả glibenclamid và bosentan đều ức chế bơm muối mật ra ngoài, có thể giải thích cho cơ chế làm tăng aminotransferase. Không nên sử dụng phối hợp này. Không có dữ liệu tương tác thuốc - thuốc với các thuốc sulfonylurê khác.

Rifampicin

Nghiên cứu ở 9 người khỏe mạnh sử dụng bosentan 7 ngày với liều 125 mg x 2 lần/ngày cùng với rifampicin, chất có khả năng cảm ứng CYP2C9 và CYP3A4, nồng độ huyết tương của bosentan giảm 58%, và trong một vài trường hợp có thể giảm đến khoảng gần 90%. Do đó, tác dụng của bosentan bị giảm đáng kể khi sử dụng chung với rifampicin.

Không khuyến cáo sử dụng chung rifampicin với bosentan. Thiếu dữ liệu trên các chất cảm ứng CYP3A4 khác, ví dụ như carbamazepin, phenobarbital, phenytoin và cỏ St. John, nhưng việc sử dụng chung có thể làm giảm nồng độ của bosentan và có thể dẫn đến giảm hiệu quả trên lâm sàng.

Lopinavir + ritonavir (và các chất ức chế protease làm tăng tác dụng ritonavir khác)

Sử dụng chung với bosentan 125 mg x 2 lần/ngày và lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg x 2 lần/ngày trong 9,5 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh cho kết quả nồng độ đáy đầu tiên của bosentan cao gấp 48 lần so với sử dụng bosentan một mình. Vào ngày 9, nồng độ bosentan huyết tương cao khoảng 5 lần so với sử dụng bosentan một mình. Sự ức chế hấp thu ritonavir qua kênh vận chuyển protein vào tế bào gan và của CYP3A4 làm giảm độ thanh thải của bosentan, hầu như đều gây ra tương tác. Khi sử dụng chung với lopinavir + ritonavir, hoặc các chất ức chế protease làm tăng tác dụng ritonavir khác, theo dõi khả năng dung nạp bosentan của bệnh nhân.

Sau khi sử dụng chung với bosentan trong 9,5 ngày, nồng độ lopinavir giảm 14% và ritonavir giảm 17%. Tuy nhiên, có thể vẫn chưa đạt đến mức cảm ứng hoàn toàn bởi bosentan và do đó nồng độ của chất ức chế protease vẫn có thể tiếp tục giảm. Khuyến cáo theo dõi việc điều trị HIV. Có thể xảy ra tác dụng tương tự khi sử dụng các chất ức chế protease khác.

Các thuốc chống retrovirus khác

Thiếu dữ liệu do đó không có khuyến cáo đối với thuốc chống retrovirus khác. Do khả năng gây độc gan của nevirapin, cộng thêm với khả năng độc gan của bosentan, không khuyến cáo sử dụng phối hợp này.

Thuốc tránh thai hormon

Sử dụng chung bosentan 125 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày với 1 liều thuốc tránh thai đường uống chứa norethisteron 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg làm giảm AUC của norethisteron 14% và ethinyl estradiol 31%. Tùy theo cá nhân, nồng độ có thể giảm tới 56% và 66%. Do đó, các phương pháp tránh thai hormon với tất cả các đường sử dụng (đường uống, tiêm, dưới da hoặc cấy), không được xem là biện pháp tránh thai an toàn.

Warfarin

Sử dụng chung với bosentan 500 mg x 2 lần/ngày trong 6 ngày làm giảm nồng độ huyết tương của S-warfarin (cơ chất của CYP2C9) 29% và R-warfarin (cơ chất của CYP3A4) 38%. Sử dụng chung bosentan và warfarin trên lâm sàng ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi không cho thấy thay đổi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) hoặc liều warfarin. Ngoài ra, tần suất thay đổi liều warfarin phụ thuộc vào INR hoặc tác dụng phụ tương tự nhau giữa nhóm sử dụng bosentan-warfarin và warfarin-placebo. Không cần điều chỉnh liều warfarin và các thuốc chống đông đường uống khi sử dụng bosentan, nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR, đặc biệt khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều bosentan.

Simvastatin

Sử dụng chung với bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày trong 5 ngày làm nồng độ simvastatin (cơ chất của CYP3A4) giảm 34% và chất chuyển hóa β -hydroxy acid có hoạt tính của nó giảm 46%. Nồng độ huyết tương của bosentan không bị giảm khi sử dụng chung với simvastatin. Theo dõi nồng độ cholesterol và cân nhắc điều chỉnh liều.

Ketoconazol

Sử dụng bosentan 62,5 mg x 2 lần/ ngày trong 6 ngày với ketoconazol, chất ức chế CYP3A4, làm tăng nồng độ bosentan lên khoảng 2 lần. Không cần điều chỉnh liều bosentan. Mặc dù không thể hiện trong nghiên cứu *in vivo*, nồng độ bosentan có thể tăng tương tự khi sử dụng chung với các chất ức chế CYP3A4 khác (ví dụ: Itraconazol, ritonavir). Tuy nhiên, khi kết hợp với chất ức chế CYP3A4, bệnh nhân có ít enzym CYP2C9 có nguy cơ tăng nồng độ bosentan cao hơn và nguy cơ xảy ra tác dụng phụ cũng cao hơn.

Epprostenol

Khi kết hợp epprostenol với bosentan đơn liều hay đa liều, C_{max} và AUC của bosentan đều tương tự nhau ở bệnh nhân có truyền hoặc không truyền epprostenol liên tục.

Sildenafil

Sử dụng chung với bosentan 125 mg x 2 lần/ ngày (trạng thái ổn định) với sildenafil 80 mg x 3 lần/ ngày (trạng thái ổn định) trong vòng 6 ngày ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy làm giảm AUC sildenafil 63% và giảm AUC bosentan 50%. Thận trọng khi sử dụng chung.

Digoxin

Sử dụng chung với bosentan 500 mg x 2 lần/ ngày với digoxin trong 7 ngày làm giảm AUC digoxin 12%, C_{max} giảm 9% và C_{min} giảm 23%. Cơ chế tương tác có thể là do cảm ứng p-glycoprotein. Tương tác này có thể không có ý nghĩa trên lâm sàng.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là nhức đầu (11,5%), phù/ giữ dịch (13,2%), chức năng gan bất thường (10,9%) và thiếu máu/ giảm haemoglobin (9,9%). Khi điều trị với bosentan, aminotransferase gan tăng và haemoglobin máu giảm phụ thuộc vào liều.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

Hệ thần kinh: Nhức đầu.

Toàn thân: Phù, giữ dịch.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Hệ huyết học: Thiếu máu, giảm hemoglobin.

Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn (bao gồm viêm da, ngứa, ban đỏ).

Hệ thần kinh: Ngất.

Hệ tim mạch: Hồi hộp, đánh trống ngực, đỏ bừng mặt, hạ huyết áp.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nghẹt mũi.

Rối loạn da và mô dưới da: Ban đỏ.

Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ huyết học: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu.

Hệ gan mật: Tăng enzym aminotransferase cùng với viêm gan (bao gồm làm nặng thêm viêm gan sẵn có) và/ hoặc vàng da.

Hiếm gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/10.000$)

Hệ miễn dịch: Sốc phản vệ và/ hoặc phù mạch.

Hệ gan mật: Hoại tử gan, suy gan.

Chưa rõ tần suất

Hệ huyết học: Thiếu máu hoặc giảm hemoglobin cần phải truyền hồng cầu.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Bosentan đã được sử dụng với liều duy nhất lên đến 2.400 mg ở người khỏe mạnh và 2.000 mg/ ngày trong 2 tháng ở bệnh nhân chỉ tăng áp lực động mạch phổi. Tác dụng không mong muốn thường gặp là đau đầu nhẹ đến vừa.

Quá liều bosentan có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần phải hỗ trợ tim mạch tích cực. Đã có báo cáo bệnh nhân nam ở tuổi thanh thiếu niên sử dụng 10.000 mg bosentan. Bệnh nhân có triệu chứng buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chóng mặt, ra mồ hôi và nhìn mờ. Bệnh nhân hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ nhờ vào hỗ trợ huyết áp. Bosentan không thể loại bằng phương pháp lọc máu.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

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

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Điện thoại: 0274.3567.689 Fax: 0274.3567.688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Xuân Phương



TUQ. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng