

Mẫu nhãn hộp 3 vỉ : **Misenbo 62,5**

Kích thước : 110 x 43 x 22 mm

Màu sắc : như mẫu

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 12/08/2014



TỔNG GIÁM ĐỐC
DS: Trần Đình Hùng

Mẫu nhãn hộp 10 vỉ : **Misenbo 62,5**
Kích thước : 110 x 43 x 55 mm
Màu sắc : như mẫu



Rx Thuốc bán theo đơn
Misenbo 62,5
Bosentan 62,5 mg



Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim



CTY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam

Misenbo 62,5 Bosentan 62,5 mg

Thành phần
Bosentan 62,5 mg
Tá dược vỉ 1 viên

Bảo quản nơi khô, dưới 30°C.
Tiêu chuẩn cơ sở.
SĐK-Reg. No.:

Chỉ định, Chống chỉ định, Liều dùng, Cách dùng, Tương tác, Thận trọng, Tác dụng phụ: Xin đọc hướng dẫn sử dụng.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
BỘC KỶ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG!

Rx Prescription only
Misenbo 62,5
Bosentan 62.5 mg



Misenbo 62,5

10 Blisters x 10 Film-coated tablets



HASAN - DERMAPHARM JOINT VENTURE CO., LTD.
Lot B, Road No. 2, Dong An Industrial Park, Binh Duong Province, Vietnam

Số lô SX - Batch No.:
NSX - Mfg. Date:
HD - Exp. Date:

Misenbo 62,5 Bosentan 62.5 mg

Composition
Bosentan 62.5 mg
Excipients q.s. 1 tablet

Indications, Dosage and Administration,
Contraindications, Interactions, Side effects and
other precautions: Read carefully the enclosed leaflet.

Manufacturer's specification.
Store in a dry place, below 30°C.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE DIRECTIONS CAREFULLY BEFORE USE!



TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS: Trần Đình Hùng

Mẫu nhãn vỉ 10 viên : **Misenbo 62,5**

Kích thước : 105 X 38 mm

Màu sắc : như mẫu



TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS: Trần Đình Hùng

140 x 200 mm

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Rx Thuốc bán theo đơn

Misenbo 62,5

Viên nén bao phim

Thành phần

- **Hoạt chất:** Bosentan monohydrat 64,541 mg (tương đương 62,5 mg Bosentan).
- **Tá dược:** Tinh bột ngô, Prejel PA5, Natri starch glycolat, Kollidon K30, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Titan dioxide, Oxid sắt vàng, Oxid sắt đỏ.

Được lực học

Endothelin – 1 (ET – 1) là một hormon thần kinh tác dụng bởi sự gắn kết với thụ thể ET_A và ET_B ở nội mô và cơ trơn mạch. Nồng độ ET – 1 tăng lên trong huyết tương và mô phổi của bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, gợi ý về vai trò gây bệnh của ET – 1. Bosentan là một thuốc đối kháng đặc hiệu và cạnh tranh ở các thụ thể của endothelin tuýp ET_A và ET_B. Bosentan có ái lực hơi cao hơn đối với thụ thể ET_A so với thụ thể ET_B.

Được động học

- Ở người khỏe mạnh, sau khi uống, nồng độ trong huyết tương tối đa của Bosentan đạt được trong vòng 3 – 5 giờ và thời gian bán thải khoảng 5 giờ. Ít dữ liệu trên bệnh nhân cho thấy sự lưu lại của Bosentan trong cơ thể bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi lớn hơn khoảng 2 lần so với người lớn khỏe mạnh.
- **Hấp thu:** Sinh khả dụng tuyệt đối của Bosentan ở người tình nguyện bình thường khoảng 50% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 3 – 5 giờ sau khi uống 1 liều.
- **Phân bố:** Thể tích phân bố khoảng 18 lít. Bosentan gắn kết ở mức cao (> 98%) với protein huyết tương, chủ yếu với albumin. Bosentan không thâm nhập vào hồng cầu.
- **Chuyển hóa:** Bosentan được chuyển hóa ở gan. Bosentan có 3 chất chuyển hóa, một chất có hoạt tính dược lý và có thể đóng góp 10 – 20% vào tác dụng của Bosentan. Bosentan là chất gây cảm ứng enzym CYP2C9 và CYP3A4 và có thể cả CYP2C19.
- **Thải trừ:** Sự thanh thải toàn phần sau 1 liều tiêm tĩnh mạch khoảng 4 lít/giờ ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi. Khi uống thuốc nhiều liều, nồng độ trong huyết tương ở người lớn khỏe mạnh giảm dần đến 50 – 65% nồng độ nhận thấy sau khi dùng liều đơn, có thể do tác dụng tự cảm ứng của các enzym chuyển hóa ở gan. Trạng thái ổn định đạt được trong vòng 3 – 5 ngày. Bosentan được thải trừ do sự bài tiết trong mật sau khi được chuyển hóa ở gan. Dưới 3% của một liều uống được bài tiết trong nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 5 giờ.

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp động mạch phổi (Nhóm I Tổ chức y tế thế giới) ở bệnh nhân có các triệu chứng nhóm III hoặc IV Tổ chức y tế thế giới, để cải thiện khả năng luyện tập và làm giảm tỷ lệ trường hợp xấu về lâm sàng.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng:

- **Bệnh nhân trên 12 tuổi:** Bắt đầu điều trị với Miseno 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần. Sau đó tăng lên đến liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày. Người có thể trọng thấp (< 40 kg), liều khởi đầu và liều duy trì là 62,5 mg x 2 lần/ngày.
- **Trẻ em:** Liều khuyến cáo cho trẻ em 1 tháng tuổi – 12 tuổi. + 10 – 20 kg: khởi đầu 31,25 mg/lần/ngày, sau 4 tuần tăng đến liều duy trì 31,25 mg x 2 lần/ngày.

- + 20 – 40 kg: khởi đầu 31,25 mg x 2 lần/ngày, sau 4 tuần tăng đến liều duy trì 62,5 mg x 2 lần/ngày.
- + Trên 40 kg: khởi đầu 62,5 mg x 2 lần/ngày, sau 4 tuần tăng đến liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày.

- **Bệnh nhân suy thận:** không cần điều chỉnh liều.

Cách dùng

Phải uống viên vào buổi sáng và buổi chiều, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Chống chỉ định

- Mẫn cảm với Bosentan hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai.
- Dùng đồng thời với cyclosporin A (gây tăng rõ rệt nồng độ huyết tương của Bosentan), glyburic (tăng nguy cơ tăng các enzym gan).
- Suy gan vừa hoặc nặng, bệnh nhân có aminotransferase cao (> 3 x ULN)

Tác dụng phụ

- Tác dụng phụ được báo cáo bao gồm nhức đầu, viêm mũi – họng, đỏ bừng mặt, phù nề, hạ huyết áp, chóng mặt, đánh trống ngực, rối loạn tiêu hóa, ngứa, phát ban, mệt mỏi, chuột rút, thiếu máu.
- Sốc phản vệ và phù mạch hiếm khi được báo cáo.
- Tăng enzym gan phụ thuộc liều có thể xảy ra, bất thường chức năng gan, xơ gan và suy gan đã được báo cáo.
- Bosentan gây quái thai ở động vật.

Thận trọng

- Không được bắt đầu điều trị với Bosentan nếu huyết áp tâm thu dưới 85 mmHg.
- Bosentan chống chỉ định với những bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Nồng độ aminotransferase gan nên được đo trước khi bắt đầu điều trị, 1 lần/tháng trong quá trình điều trị và 2 tuần sau khi tăng liều. + Không nên bắt đầu điều trị với Bosentan ở những bệnh nhân có nồng độ aminotransferase cao gấp 3 lần giới hạn trên. + Nếu nồng độ aminotransferase cao gấp 3 – 5 lần trong quá trình điều trị, nên ngưng sử dụng Bosentan hay giảm liều và theo dõi nồng độ aminotransferase mỗi 2 tuần. Nếu mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, có thể tiếp tục liều pháp điều trị hay bắt đầu lại, nhưng nồng độ aminotransferase nên được kiểm tra sau 3 ngày, sau 2 tuần và mỗi tháng. + Nếu nồng độ aminotransferase tăng gấp 5 - 8 lần, nên ngưng dùng Bosentan và theo dõi nồng độ aminotransferase mỗi 2 tuần. Khi các mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, xem xét việc điều trị trở lại. + Nếu nồng độ tăng hơn 8 lần hay có những triệu chứng của độc gan hay tăng bilirubin toàn phần cao gấp 2 lần, ngưng điều trị và không xem xét việc điều trị trở lại với Bosentan.
- Cần theo dõi nồng độ hemoglobin sau 1 và 3 tháng điều trị và sau đó cứ 3 tháng một lần trong suốt quá trình điều trị. Nếu giảm rõ rệt nồng độ hemoglobin, cần đánh giá thêm để xác định nguyên nhân và nhu cầu về trị liệu đặc hiệu.
- Không nên dùng Bosentan ở những bệnh nhân hạ huyết áp. Mặc dù không có bằng chứng về sự hồi ứng cấp tính sau khi ngưng Bosentan, để tránh khả năng xấu đi về lâm sàng, nên giảm liều từ từ.
- Nếu các dấu hiệu của phù phổi xảy ra khi dùng Bosentan, cần xem xét khả năng có bệnh tắc tĩnh mạch phổi kết hợp và phải ngưng dùng Bosentan.
- Thận trọng lựa chọn liều đối với bệnh nhân cao tuổi, xét đến tần số cao giảm chức năng gan, thận hoặc tim, các bệnh mắc đồng thời hoặc điều trị với các thuốc khác.
- Bosentan và những thuốc đối kháng thụ thể endothelin gây quái thai ở chuột và không nên dùng cho phụ nữ mang thai hay phụ nữ có khả năng sinh đẻ nhưng không sử dụng phương pháp tránh thai tin cậy; các biện pháp tránh thai nội tiết tố có thể không đầy đủ.

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em



TRƯỞNG GIÁM ĐỐC
 Đ. Trần Đình Hùng

140 x 200 mm

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Tương tác thuốc

- **Cytochrom P450:** Bosentan được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A. Dùng đồng thời chất ức chế CYP2C9 (fluconazol hoặc amiodaron) và chất ức chế mạnh CYP3A (ketoconazol, itraconazol) hoặc chất ức chế trung bình CYP3A (amprenavir, erythromycin, fluconazol, diltiazem) với Bosentan có thể làm gia tăng nồng độ Bosentan trong huyết tương. Không khuyến cáo phối hợp cùng lúc một chất ức chế CYP2C9 và một chất ức chế CYP3A mạnh hoặc trung bình với Bosentan.
- Bosentan là một chất cảm ứng CYP3A và CYP2C9. Do đó nồng độ trong huyết tương của thuốc được chuyển hóa bởi hai isozym này sẽ giảm khi dùng cùng với Bosentan. Bosentan không có tác dụng ức chế bất kỳ isozym CYP invitro (CYP1A2, CYP2C1, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A). Do đó, Bosentan không làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa bởi các enzym này.
- **Cyclosporin A:** nồng độ Bosentan trong huyết tương tăng trong khi nồng độ cyclosporin giảm, vì vậy chống chỉ định khi dùng đồng thời Bosentan và cyclosporin A.
- **Tacrolimus:** dùng đồng thời Bosentan và tacrolimus trên động vật làm tăng rõ rệt nồng độ huyết tương của Bosentan. Cần phải thận trọng nếu dùng đồng thời.
- **Glyburid:** tăng nguy cơ tăng aminotransferase gan ở bệnh nhân dùng đồng thời Bosentan với glyburid. Chống chỉ định dùng kết hợp và xem xét dùng các thuốc hạ đường huyết khác. Việc dùng đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương Bosentan, glyburid cũng như các thuốc hạ đường huyết uống khác được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 hoặc CYP3A4. Cần phải xem xét khả năng giảm sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng các thuốc này.
- **Ketoconazol:** làm tăng nồng độ huyết tương của Bosentan. Không cần phải điều chỉnh liều Bosentan nhưng phải xem xét khả năng tăng tác dụng của Bosentan.
- **Simvastatin và các statin khác:** dùng đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của simvastatin và các statin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4. Cần xem xét khả năng giảm hiệu lực của statin, theo dõi nồng độ cholesterol huyết sau khi bắt đầu dùng Bosentan và điều chỉnh liều statin nếu cần thiết.
- **Warfarin:** dùng đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của warfarin. Kinh nghiệm lâm sàng không cho thấy thay đổi có liên quan về lâm sàng ở INR hoặc liều warfarin. Vì warfarin có chỉ số điều trị hẹp, cần theo dõi những thông số đông máu và chỉnh liều warfarin nếu cần.
- **Digoxin, nimodipin và losartan:** Bosentan không có tương tác được động học có ý nghĩa với digoxin và nimodipin; losartan không có tác dụng có ý nghĩa trên nồng độ huyết tương của Bosentan.
- **Sildenafil:** dùng đồng thời làm giảm nồng độ huyết tương của sildenafil và tăng nồng độ huyết tương của Bosentan. Cần thận trọng khi dùng kết hợp, theo dõi những phản ứng lâm sàng và tác dụng phụ, chỉnh liều nếu cần thiết.
- **Rifampicin:** dùng đồng thời làm tăng nồng độ đáy của Bosentan sau liều dùng đồng thời đầu tiên nhưng làm giảm nồng độ Bosentan ở trạng thái ổn định. Theo dõi chức năng gan hàng tuần trong 4 tuần đầu tiên, sau đó hàng tháng.
- **Các thuốc tránh thai hormon:** một nghiên cứu về tương tác đã chứng minh rằng việc dùng đồng thời Bosentan với thuốc tránh thai hormon uống gây giảm trung bình nồng độ norethindron và ethinyl estradiol tương ứng 14% và 31%. Tuy nhiên, mức giảm phơi nhiễm tương ứng là 56% và 66%. Vì vậy, các thuốc tránh thai hormon bao gồm các dạng thuốc uống, liêm, qua chân bì và cấy dưới da có thể không chắc chắn khi dùng chung với Bosentan. Phụ nữ cần áp dụng các phương pháp tránh thai bổ sung khi dùng Bosentan.
- **Lopinavir/ Ritonavir hay phác đồ điều trị HIV có Ritonavir khác:** dữ liệu invitro cho thấy Bosentan là chất nền của protein vận

chuyển anion hữu cơ (Organic Anion Transport Protein - OATP), CYP3A, CYP2C9. Ritonavir ức chế OATP và CYP3A. Tuy nhiên, tác động của ritonavir trên được động học Bosentan phần lớn do ảnh hưởng của nó trên OATP. Trên những tình nguyện viên bình thường, dùng đồng thời Bosentan 125 mg x 2 lần/ngày với lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày làm tăng nồng độ đáy của Bosentan vào ngày thứ 4 và thứ 10 tương ứng khoảng 48 lần và 5 lần so với những người chỉ dùng Bosentan. Vì vậy, cần điều chỉnh thời Bosentan 125 mg x 2 lần/ngày không có tác động đáng kể trên được động học của lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày.

Quá liều và cách xử trí

- Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhức đầu nhẹ đến vừa, nôn, buồn nôn, chóng mặt, mờ mắt, tăng nhịp tim. Quá liều lớn có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần sự hỗ trợ tim mạch tích cực.
- Không có kinh nghiệm riêng biệt về quá liều Bosentan.

Sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú

- **Phụ nữ mang thai:** Misenbo có thể gây độc hại cho thai, vì vậy chống chỉ định đối với thai kỳ. Phải loại trừ thai nghén trước khi bắt đầu điều trị với Misenbo, sau đó dự phòng bằng biện pháp tránh thai chắc chắn. Chỉ bắt đầu điều trị với Misenbo ở phụ nữ có khả năng mang thai sau một xét nghiệm thai nghén âm tính và chỉ ở phụ nữ áp dụng phương pháp tránh thai đầy đủ ngoài thuốc tránh thai nội tiết tố, bao gồm thuốc tránh thai uống, tiêm qua chân bì hoặc cấy dưới da. Các xét nghiệm thai nghén nước tiểu hoặc huyết thanh tiếp theo phải được thực hiện hàng tháng ở phụ nữ có khả năng mang thai dùng Misenbo.
- **Thời kỳ cho con bú:** không biết thuốc có bài tiết trong sữa hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người, không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

Tác động của thuốc khi vận hành tàu xe, máy móc

Vì tác dụng phụ của thuốc có thể gây nhức đầu, chóng mặt nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Trình bày

- Hộp 03 vỉ x 10 viên nén bao phim. V1A1 - PVC trong.
- Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim. V1A1 - PVC trong.

Bảo quản: Nơi khô, dưới 30°C.

Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Lưu ý

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ
- Không dùng thuốc quá liều chỉ định.
- Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.



CTY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
 Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Dương, Việt Nam

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng