



Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Canabosen

Bosentan monohydrate - viên nén bao phim

TÊN THUỐC

Canabosen 62.5 mg

Canabosen 125 mg

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

- Canabosen 62.5 mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 62.5 mg Bosentan dưới dạng Bosentan monohydrate.
- Canabosen 125 mg: Mỗi viên nén bao phim chứa 125 mg Bosentan dưới dạng Bosentan monohydrate.

Thành phần tá dược: Pregelatinized Starch 1500, Povidone, Sodium Starch Glycolate Type A, Magnesium Stearate, Opadry Orange 03K93638 (Hydroxypropyl methylcellulose, Iron oxide red (E172, CI number 77491), Iron oxide yellow (E172, CI number 77492), Titanium dioxide (E171, CI number 77891), Triacetin.)

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế

- Canabosen 62.5 mg: Viên nén bao phim hình tròn màu cam nhạt, khắc chữ “B” trên một mặt và số “62.5” ở mặt còn lại.
- Canabosen 125 mg: Viên nén bao phim hình oval màu cam nhạt, khắc chữ “B” trên một mặt và số “125” ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Bosentan là thuốc đối kháng thụ thể endothelin. Thuốc hoạt động bằng cách ngăn chặn các hoạt động của endothelin, một chất tự nhiên làm cho mạch máu bị thu hẹp và ngăn chặn lưu lượng máu ở những người có áp lực động mạch phổi tăng (PAH).

Bosentan được sử dụng để điều trị tăng áp lực động mạch phổi (PAH) là bệnh hẹp mạch máu nghiêm trọng ở phổi dẫn đến huyết áp cao trong các mạch máu (động mạch phổi) mang máu từ tim đến phổi. Áp lực này làm giảm lượng oxy có thể đi vào máu trong phổi, làm cho hoạt động thể chất khó hơn. Bosentan giúp mở rộng các động mạch phổi, giúp tim bơm máu dễ dàng hơn, điều này làm giảm huyết áp và giảm các triệu chứng.

Bosentan được sử dụng để điều trị tăng áp lực động mạch phổi (nhóm I-WHO) ở bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng theo phân độ III-IV của WHO, hoặc tăng áp lực động mạch phổi thứ phát xơ cứng bì hoặc bệnh tim bẩm sinh, hoặc vi rút suy giảm miễn dịch ở những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với các liệu pháp thông thường.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Điều trị bằng Bosentan nên bắt đầu với liều 62,5 mg hai lần mỗi ngày trong 4 tuần và sau đó tăng liều duy trì 125 mg hai lần / ngày.

Trẻ em

Bosentan khi sử dụng ở trẻ em có PAH từ 1 tuổi trở lên, liều khởi đầu và duy trì khuyến cáo là 2 mg / kg vào buổi sáng và buổi tối.

Ở trẻ sơ sinh bị tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng (PPHN), lợi ích của bosentan đã không được thể hiện trong phương pháp điều trị chuẩn. Không có khuyến cáo về một liều lượng có thể được thực hiện. Ít có kinh nghiệm về việc ngừng sử dụng Bosentan đột ngột ở bệnh nhân PAH. Không có bằng chứng cho sự hồi phục cấp tính đã được quan sát. Tuy nhiên, để tránh xảy ra sự suy giảm lâm sàng có hại do tác động phục hồi tiềm năng, nên giảm liều dần dần (giảm một nửa liều từ 3 đến 7 ngày). Tăng cường giám sát được khuyến cáo trong thời gian ngưng sử dụng thuốc. Nếu quyết định thu hồi Bosentan được thực hiện, cần được thực hiện dần dần trong khi một liệu pháp thay thế được đưa ra.

Trường hợp đặc biệt

Suy gan

Bosentan chống chỉ định ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan từ trung bình đến nặng. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (ví dụ, Child-Pugh class A)

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

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

Cách dùng

Uống một viên vào buổi sáng và một viên vào buổi tối, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không được sử dụng bosentan nếu:

- Mẫn cảm với hoạt chất bosentan hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng, ví dụ: child-pugh B hoặc C.
- Chỉ số men gan aminotransferase như AST và/ hoặc ALT cao gấp 3 lần mức giới hạn trên của chỉ số bình thường.
- Sử dụng đồng thời với ciclosporin A.
- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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 liệu 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 Bosentan.

Cần theo dõi nồng độ Hemoglobin sau 1 và 3 tháng điều trị 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 phản ứng dội ngược cấp tính sau khi ngưng Bosentan, để tránh tình trạng 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 về 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 mà không sử dụng phương pháp tránh thai chắc chắn. Các biện pháp tránh thai nội tiết có thể không đầy đủ.

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

Phụ nữ mang thai: Bosentan có thể gây độc hại cho thai, vì vậy chống chỉ định đối với thai kỳ. Phải loại trừ có thai trước khi bắt đầu điều trị với Bosentan, sau đó dự phòng bằng biện pháp tránh thai chắc chắn. chỉ bắt đầu điều trị Bosentan 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.

Thời kỳ cho con bú: không biết liệu thuốc có bài tiết trong sữa hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ, không nên cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

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

Bosentan có thể có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình trên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc.

Bosentan có thể gây chóng mặt và buồn ngủ và do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân được khuyên không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm khác cho đến khi biết được thuốc này có ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này của họ hay không.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA 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 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 của 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 sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng các thuốc này.

Kotoconazol: 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 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 dược động học có ý nghĩa 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 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, tiêm, chân bì và cấy dưới da có thể không chắc chắn khi dùng chung với bosentan.

Lopinavir/ Ritonavir hay phát 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 dược động học bosentan phần lớn do ảnh hưởng của nó trên OATP. Trên những tình nguyện viên bình thường, dùng đồng thời Bosentan 125mg/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 liều Bosentan khi bắt đầu dùng Lopinavir/ritonavir. Chỉ định đồng thời Bosentan 125 mg/2 lần/ngày không có tác động đáng kể trên dược động học của lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg x 2 lần/ ngày.

Tương kỵ:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tác dụng không mong muốn 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 thái quái ở động vật.

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc hạ huyết áp khác, thuốc điều trị tăng áp lực động mạch phổi

Mã ATC: C02KX01

Endothelin – 1 (ET – 1) là một hormon thần kinh tác dụng bởi sự gắn kết với thụ thể ETA và ETB ở nội bộ và cơ trơn mạch. Nồng độ ET – 1 tăng lên trong huyết tương và mô phổi của bệnh nhân tăng áp lực 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 ETA và ETB. Bosentan có ái lực hơi cao hơn đối với thụ thể ETA so với thụ thể ETB.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ở người khỏe mạnh, sau khi uống, nồng độ trong huyết tương đối 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 áp lực 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 đối 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: độ thanh thải toàn phần sau khi 1 liều tiêm tĩnh mạch khoảng 4 lít/giờ ở bệnh nhân có áp lực động mạch phổi tăng. 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 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 04 vỉ x 15 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở



TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất

GENVION CORPORATION.

500 Camiel System Street

Winnipeg, Manitoba

Canada R2J 4K2

Cơ sở đóng gói

PCI PHARMA SERVICES CANADA INC.

1 Rimini Mews

Mississauga, Ontario

L5N 4K1, Canada