

Client: Actelion Pharmaceuticals Ltd
Mat-No.: 03020245
Typopharma: 94451
Product: outer carton
Tracleer 125mg, VN
Dimension: 46,5 x 46,5 x 80 mm
Code:
smallest Fontsize: 8 pt
Colours: Pantone C 199, 389, 7463, Black

1. Proof: 13.10.2011 OW
2. Proof: 03.02.2012 OW
3. Proof: 08.02.2012 OW
4. Proof: 11.04.2012 mz
5. Proof: 12.04.2012 mz
6. Proof: 20.04.2012 OW
7. Proof: 11.06.2013 BS
8. Proof: 12.06.2013 BS
9. Proof: 30.07.2013 BS

10. Proof: 31.07.2013 BS
11. Proof:
12. Proof:
13. Proof:
14. Proof:
15. Proof:
16. Proof:

Freigabe/release

☐ Datum / date: Unterschrift

Ersetze Korrektur notwendig/
additional correction required ☐

<https://antampharmacy.vn/>

P 199 C

P 389 C

VarnishFree

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ THUỐC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần gửi: 27/12/13

1/84 BS1

Rx. Thuốc bán theo đơn.

Hộp 1 lọ 60 viên nén bao phim 125 mg.
Bảo quản dưới 30 °C.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định:
xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

SDK:

Nhà sản xuất:

Sản xuất nhượng quyền của
Actelion Pharmaceuticals Ltd
bởi Patheon Inc.
Manufactured under the licence of
Actelion Pharmaceuticals Ltd
by Patheon Inc.
2100 Syntex Court
Mississauga Ontario
Canada L5N 7K9

DNNK: Công ty Cổ phần Dược liệu
TW 2.
24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1,
TP Hồ Chí Minh.

Các thông tin khác đề nghị xem trong
tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Rx Prescription drug
Tracleer
BOSENTAN
125 mg

ACTELION

60 film-coated tablets
Each tablet contains bosentan mono-
hydrate equivalent to bosentan 125 mg

Số lô SX/Batch:

HQ/Exp:

03020245



Store below 30 °C
Please refer enclosed leaflet for
dosage and administration

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi
dùng.

Rx Prescription drug
Tracleer
BOSENTAN
125 mg

ACTELION

60 film-coated tablets
Each tablet contains bosentan mono-
hydrate equivalent to bosentan 125 mg



Client: Actelion Pharmaceuticals Ltd
Mat.-No.: 06020040
Typopharma: 94454
Product: label
Tracleer 125mg, VN
Dimension: 76,2 x 31,75 mm
smallest Fontsize: 4,5 pt
Colours: Pantone 199 C, 389 C, 7463 C, Black

1. Proof: 13.10.2011 OW
2. Proof: 11.04.2012 mz
3. Proof: 12.04.2012 mz
4. Proof: 11.06.2013 BS
5. Proof: 12.06.2013 BS
6. Proof: 30.07.2013 BS



Freigabe/release

☐

Datum / date: Unterschrift/Signature:

Erneute Korrektur notwendig /
additional correction required

☐

www.typopharma.com A perfect place for your data ...



P 199 C



P 7463 C



VarnishFree



P 389 C



Black



60 film-coated tablets
Each tablet contains bosentan monohydrate equivalent to bosentan 125 mg
Usual Dosage: See attached full prescribing information.
Store below 30°C

Số lô SX/Batch:

NSX/Mfg:

HD/Exp:

R_x
Tracleer
BOSENTAN 125 mg

60 tablets

Manufactured under the licence of Actelion Pharmaceuticals Ltd by Patheon Inc.
2100 Syntex Court
Mississauga Ontario
Canada L5N 7K9



06020040

Handwritten signature

TRACLEER®

(bosentan)

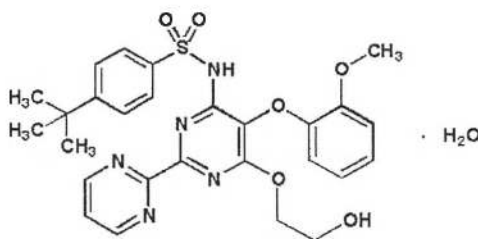
Viên nén bao phim 62,5mg và 125mg

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

MÔ TẢ

Bosentan là thuốc đầu tiên của một nhóm thuốc mới, một thuốc đối kháng với thụ thể của endothelin.

TRACLEER® (bosentan) thuộc về một nhóm dẫn xuất pyrimidin thay thế ở mức độ cao. Nó có tên hóa học là 4-tert-butyl-N-[6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-[2,2']-bipyrimidin-4-yl]-benzensulfonamid monohydrat và có công thức cấu tạo sau đây:



Bosentan có trọng lượng phân tử 569,64 và công thức phân tử $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Bosentan là một bột từ trắng đến vàng nhạt. Nó ít tan trong nước (1,0mg/100ml) và trong dung dịch nước ở pH thấp (0,1mg/100ml ở pH 1,1 và 4,0; 0,2mg/100ml ở pH 5,0). Độ hòa tan tăng lên ở các độ pH cao hơn (43mg/100ml ở pH 7,5). Ở trạng thái rắn, bosentan rất ổn định, không hút ẩm và không nhạy cảm với ánh sáng.

TRACLEER® có dưới dạng viên nén bao phim 62,5mg và 125mg dùng uống và chứa các tá dược sau đây: tinh bột ngô, tinh bột tiền gelatin-hóa, natri tinh bột glycolat, povidon, glyceryl behenat, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose, triacetin, talc, titani dioxyd, vàng oxyd sắt, đỏ oxyd sắt, và ethylcellulose. Mỗi viên nén **TRACLEER®** 62,5mg chứa 64,541mg bosentan, tương đương với 62,5mg bosentan khan. Mỗi viên nén **TRACLEER®** 125mg chứa 129,082mg bosentan, tương đương với 125mg bosentan khan.

CHỈ ĐỊNH

TRACLEER® được chỉ định để 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 đi về lâm sàng (xem **Nghiên cứu lâm sàng**).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc được **CẢNH BÁO CHỐNG CHỈ ĐỊNH** đối với thai kỳ.

Loại X về thai nghén. **TRACLEER®** có thể gây độc hại cho thai nếu dùng cho phụ nữ mang thai. Bosentan có tác dụng gây quái thai ở chuột cống trắng được cho uống liều $\geq 60\text{mg/kg/ngày}$ (gấp 2 lần liều uống tối đa khuyến cáo cho người 125mg, 2 lần/ngày, trên cơ sở mg/m^2). Trong một nghiên cứu về độc tính phôi-thai trên chuột cống trắng, bosentan thể hiện tác dụng gây quái thai phụ thuộc vào liều, bao gồm dị dạng ở đầu, mặt, miệng và mạch máu lớn. Bosentan làm tăng tử sản và tỷ lệ tử vong của chuột con ở các liều uống 60 và 300mg/kg/ngày (gấp 2 và 10 lần, tương ứng, liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở



mg/m²). Mặc dù các khuyết tật khi sinh không thấy có ở thỏ được cho uống liều tới 1500mg/kg/ngày, nồng độ huyết tương của bosentan ở thỏ thấp hơn nồng độ đạt được ở chuột cống trắng. Sự giống nhau của các dị dạng gây bởi bosentan và dị dạng nhận xét thấy ở động vật điều trị với các thuốc đối kháng với thụ thể của endothelin khác cho thấy tính chất gây quái thai là một tác dụng của nhóm thuốc này. Không có dữ liệu về sử dụng **TRACLEER**[®] ở phụ nữ có thai.

Phải loại trừ thai nghén trước khi bắt đầu điều trị với **TRACLEER**[®] và sau đó dự phòng bằng biện pháp tránh thụ thai chắc chắn. Đã chứng minh các thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm các thuốc tránh thụ thai uống, tiêm, qua chân bì, cấy dưới da không chắc chắn khi dùng **TRACLEER**[®] và không thể dùng làm phương pháp ngừa thai duy nhất ở bệnh nhân dùng **TRACLEER**[®] (xem **Tương tác thuốc: Thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm thuốc tránh thụ thai uống, tiêm, qua chân bì và cấy dưới da**). Khi cần thiết, tìm kiếm sự hướng dẫn từ một bác sĩ phụ khoa hoặc chuyên gia tương tự về biện pháp tránh thai thích hợp.

Chỉ bắt đầu dùng **TRACLEER**[®] ở bệnh nhân được biết là không có thai. Đối với bệnh nhân nữ có khả năng mang thai, người kê đơn không nên kê **TRACLEER**[®] trừ phi bệnh nhân cam đoan với người kê đơn là không có hoạt động sinh dục hoặc cung cấp kết quả âm tính từ một xét nghiệm thai nghén nước tiểu hoặc huyết thanh trong 5 ngày đầu của một chu kỳ kinh nguyệt bình thường và ít nhất 11 ngày sau lần giao hợp không được bảo vệ cuối cùng.

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 **TRACLEER**[®]. Phải khuyên bệnh nhân nếu thấy chậm có kinh nguyệt hoặc bất kỳ lý do nào khác để nghi ngờ có thai thì phải báo ngay cho bác sĩ để làm xét nghiệm về thai nghén. Nếu xét nghiệm thai nghén dương tính, bác sĩ và bệnh nhân phải thảo luận về nguy cơ đối với thai nghén và đối với thai.

Cyclosporin A: Việc dùng đồng thời cyclosporin A và bosentan dẫn đến sự tăng rõ rệt nồng độ huyết tương của bosentan. Do đó, việc sử dụng đồng thời **TRACLEER**[®] và cyclosporin A bị chống chỉ định.

Glyburid: Đã nhận xét thấy nguy cơ cao hơn của sự tăng các enzym gan ở bệnh nhân dùng glyburid đồng thời với bosentan. Do đó, việc dùng đồng thời glyburid và **TRACLEER**[®] bị chống chỉ định.

Mẫn cảm: **TRACLEER**[®] cũng bị chống chỉ định ở bệnh nhân mẫn cảm với bosentan hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Chung

Phải bắt đầu điều trị với **TRACLEER**[®] với liều 62,5mg, 2 lần/ngày trong 4 tuần và sau đó tăng lên tới liều duy trì 125mg, 2 lần/ngày. Các liều trên 125mg, 2 lần/ngày có vẻ như không đem lại thêm lợi ích đủ để bù lại sự tăng nguy cơ tổn thương gan.

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

Điều chỉnh liều lượng và theo dõi ở bệnh nhân phát triển sự không bình thường về aminotransferase

Mức ALT/AST	Các khuyến cáo về điều trị và theo dõi.
> 3 và ≤ 5 x ULN	Xác nhận bằng một xét nghiệm aminotransferase khác; nếu được xác nhận, giảm liều hàng ngày hoặc ngừng điều trị, và theo dõi mức aminotransferase ít nhất cứ 2

	tuần một lần. Nếu mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, hãy tiếp tục hoặc áp dụng trị liệu thích hợp (xem ở dưới).
> 5 và $\leq 8 \times \text{ULN}$	Xác nhận bằng một xét nghiệm aminotransferase khác; nếu được xác nhận, ngừng điều trị và theo dõi các mức aminotransferase ít nhất cứ 2 tuần 1 lần. Một khi các mức aminotransferase trở về trị số trước điều trị, xem xét việc điều trị trở lại (xem ở dưới).
> 8 x ULN	Phải ngừng điều trị và không xem xét việc điều trị trở lại với TRACLEER®. Không có kinh nghiệm về việc điều trị trở lại với TRACLEER® trong các trường hợp này.

Nếu dùng TRACLEER® trở lại thì phải dùng ở liều bắt đầu; kiểm tra các mức aminotransferase trong vòng 3 ngày và sau đó theo các khuyến cáo ở trên.

Nếu sự tăng aminotransferase gan có kèm theo các triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan (như buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, hoặc ngù lỵ không thông thường hoặc mệt mỏi, hoặc sự tăng bilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$) phải ngừng điều trị. Không có kinh nghiệm về việc sử dụng trở lại TRACLEER® trong các trường hợp này.

Sử dụng ở phụ nữ có khả năng mang thai

Chỉ bắt đầu việc điều trị với TRACLEER® ở phụ nữ có khả năng mang thai sau một xét nghiệm thai nghén âm tính và chỉ ở phụ nữ áp dụng sự tránh thụ thai đầy đủ không chỉ dựa duy nhất trên các thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm các thuốc tránh thụ thai uống, tiêm, qua chân bì hoặc cấy dưới da (xem **TƯƠNG TÁC THUỐC: Thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm thuốc tránh thụ thai uống, tiêm, qua chân bì và cấy dưới da**). Tìm kiếm tài liệu từ một bác sĩ phụ khoa hoặc một chuyên gia tương tự về sự tránh thụ thai đầy đủ khi cần. Phải nhận được các xét nghiệm thai nghén nước tiểu hoặc huyết thanh hàng tháng ở phụ nữ có khả năng mang thai dùng TRACLEER®.

Điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận

Suy thận ít ảnh hưởng trên dược động học của bosentan và không cần phải điều chỉnh liều lượng.

Điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng về TRACLEER® không gồm số lượng đủ đối tượng từ 65 tuổi trở lên để xác định xem họ có đáp ứng khác với đối tượng trẻ hơn hay không. Kinh nghiệm lâm sàng đã không xác định sự khác nhau trong đáp ứng giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi. Nói chung phải thận trọng việc lựa chọn liều đối với bệnh nhân cao tuổi, xét đến tần số cao của giảm năng gan, thận hoặc tim, và của bệnh mắc đồng thời hoặc việc điều trị với các thuốc khác trong nhóm tuổi này.

Điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy gan

Vì có bằng chứng *in vitro* và *in vivo* là đường thải trừ chính của bosentan là đường mật, suy gan có thể làm tăng sự phơi nhiễm (Nồng độ tối đa, C_{max}; và Diện tích dưới đường cong, AUC) của bosentan.

Đã chứng minh suy gan nhẹ không ảnh hưởng nhiều đến dược động học của bosentan. Đã không đánh giá ảnh hưởng của suy gan vừa hoặc nặng đến dược động học của TRACLEER®. Không có dữ liệu riêng biệt để hướng dẫn việc xác định liều lượng cho bệnh

nhân suy gan (xem **CẢNH BÁO**); phải thận trọng đối với bệnh nhân suy gan nhẹ. Phải tránh dùng **TRACLEER**[®] nói chung cho bệnh nhân có suy gan vừa hoặc nặng.

Điều chỉnh liều lượng ở trẻ em

Đã không xác định độ an toàn và hiệu lực ở bệnh nhân trẻ em.

Điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân có thể trọng thấp

Ở bệnh nhân có thể trọng dưới 40kg nhưng trên 12 tuổi, liều bắt đầu và liều duy trì được khuyến cáo là 62,5mg, 2 lần mỗi ngày.

Ngừng điều trị

Có ít kinh nghiệm về ngừng đột ngột **TRACLEER**[®]. Không thấy có bằng chứng về sự hồi ứng cấp tính. Tuy vậy, để tránh khả năng xấu đi về lâm sàng, phải xem xét việc giảm dần liều (62,5mg, 2 lần/ngày trong 3 đến 7 ngày).

CẢNH BÁO

Khả năng tổn thương gan

Đã nhận xét thấy sự tăng ALT hoặc AST gấp hơn 3 x ULN ở 11% bệnh nhân điều trị với bosentan (N = 658) so với 2% bệnh nhân điều trị với placebo (N = 280). Đã thấy sự tăng gấp 3 lần ở 12% của 95 bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi (PAH) dùng liều 125mg, 2 lần/ngày, và 14% của 70 bệnh nhân PAH dùng liều 250mg, 2 lần/ngày. Đã nhận xét thấy sự tăng gấp 8 lần ở 2% bệnh nhân PAH dùng liều 125mg, 2 lần/ngày, và ở 7% bệnh nhân PAH dùng liều 250mg, 2 lần/ngày. Sự tăng bilirubin tới ≥ 3 x ULN (giới hạn trên của bình thường) kết hợp với tăng aminotransferase ở 2 trong 658 (0,3%) bệnh nhân điều trị với bosentan.

Sự phối hợp của tổn thương tế bào gan (tăng aminotransferase tới > 3 x ULN) và tăng bilirubin toàn phần (≥ 3 x ULN) là một dấu hiệu của khả năng tổn thương gan nghiêm trọng.

Sự tăng AST và/hoặc ALT kết hợp với bosentan phụ thuộc vào liều, xảy ra cả ở thời kỳ đầu và thời kỳ cuối điều trị, thường tiến triển chậm, không triệu chứng điển hình, và thường phục hồi sau sự gián đoạn hoặc ngừng điều trị. Sự tăng aminotransferase cũng có thể phục hồi một cách tự nhiên trong khi tiếp tục điều trị với **TRACLEER**[®].

Phải đo các mức aminotransferase gan trước khi bắt đầu điều trị và sau đó hàng tháng. Nếu thấy tăng aminotransferase, thì phải bắt đầu thay đổi sự theo dõi và điều trị (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**). Nếu sự tăng aminotransferase gan kèm theo các triệu chứng lâm sàng về tổn thương gan (như buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, hoặc ngủ lịm bất thường hoặc mệt nhọc) hoặc tăng bilirubin ≥ 2 x ULN thì phải ngừng điều trị. Không có kinh nghiệm về sử dụng lại **TRACLEER**[®] trong các trường hợp này.

Suy gan có từ trước

Phải đo các mức aminotransferase gan trước khi bắt đầu điều trị và sau đó hàng tháng. Nói chung, phải tránh dùng **TRACLEER**[®] ở bệnh nhân có suy gan vừa hoặc nặng (xem **Được lý lâm sàng** và **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**). Ngoài ra, nói chung tránh dùng **TRACLEER**[®] ở bệnh nhân có aminotransferase cao (> 3 x ULN) vì sự theo dõi tổn thương gan ở các bệnh nhân này có thể khó hơn.

THẬN TRỌNG

Thay đổi huyết học

Việc điều trị với **TRACLEER**[®] gây sự giảm liên quan với liều về hemoglobin và hematocrit (tỷ lệ thể tích huyết cầu). Theo dõi nồng độ hemoglobin sau 1 và 3 tháng điều trị và sau đó cứ 3 tháng 1 lần. Sự giảm toàn bộ trung bình về nồng độ hemoglobin đối với bệnh nhân điều trị với bosentan là 0,9g/dl (thay đổi tới khi kết thúc điều trị). Phần lớn sự giảm nồng độ

hemoglobin này được phát hiện trong một số ít tuần đầu tiên điều trị với bosentan và nồng độ hemoglobin ổn định ở các tuần điều trị 4 - 12 với bosentan. Trong các nghiên cứu có đối chứng với placebo với tất cả các cách dùng bosentan, đã nhận xét thấy sự giảm hemoglobin rõ rệt (giảm > 15% so với mức ban đầu dẫn đến các trị số < 11g/dl) ở 6% bệnh nhân điều trị với bosentan và 3% bệnh nhân điều trị với placebo. Ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi điều trị với các liều 125 và 250mg, 2 lần/ngày, đã nhận xét thấy sự giảm hemoglobin rõ rệt ở 3% bệnh nhân so với 1% ở bệnh nhân điều trị với placebo.

Đã nhận xét thấy sự giảm nồng độ hemoglobin ít nhất 1g/dl ở 57% bệnh nhân điều trị với bosentan so với ở 29% bệnh nhân điều trị với placebo. Ở 80% các bệnh nhân mà hemoglobin giảm ít nhất 1g/dl, sự giảm xảy ra trong 6 tuần đầu điều trị với bosentan.

Trong tiến trình điều trị, nồng độ hemoglobin vẫn ở trong phạm vi các giới hạn bình thường ở 68% bệnh nhân điều trị với bosentan so với ở 76% bệnh nhân điều trị với placebo. Không có sự giải thích về thay đổi nồng độ hemoglobin, nhưng đó không có vẻ là do xuất huyết hoặc tan huyết.

Nên kiểm tra nồng độ hemoglobin sau 1 tháng và 3 tháng và sau đó cứ 3 tháng 1 lần. Nếu sự giảm rõ rệt nồng độ hemoglobin xảy ra, cần đánh giá thêm để xác định nguyên nhân và nhu cầu về trị liệu đặc hiệu.

Giữ dịch

Trong một thử nghiệm có đối chứng với placebo trên bệnh nhân có suy tim mạn tính nặng, có sự tăng tỷ lệ trường hợp điều trị tại bệnh viện về suy tim mạn tính kết hợp với tăng thể trọng và tăng phù chân trong 4 - 8 tuần đầu tiên điều trị với **TRACLEER**[®]. Ngoài ra, có nhiều báo cáo sau bán thuốc về giữ dịch ở bệnh nhân có tăng huyết áp phổi, xảy ra trong vòng mấy tuần sau khi bắt đầu dùng **TRACLEER**[®]. Bệnh nhân cần được điều trị với một thuốc lợi tiểu, sự quản lý dịch, hoặc điều trị tại bệnh viện về suy tim mất bù (xem **NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG; Suy tim sung huyết**).

Bệnh tắc tĩnh mạch phổi (PVOD)

Nếu các dấu hiệu của phù phổi xảy ra khi dùng **TRACLEER**[®], cần xem xét khả năng có bệnh tắc tĩnh mạch phổi kết hợp và phải ngừng dùng **TRACLEER**[®].

Thông tin đối với bệnh nhân

Khuyến bệnh nhân nên tham khảo Bản chỉ dẫn sử dụng thuốc **TRACLEER**[®] về cách sử dụng an toàn **TRACLEER**[®].

Bác sĩ phải thảo luận với bệnh nhân về tầm quan trọng của việc theo dõi hàng tháng aminotransferase huyết thanh và xét nghiệm thai nghén nước tiểu hoặc huyết thanh và của việc tránh thụ thai. Bác sĩ phải thảo luận với bệnh nhân nữ về lựa chọn sự tránh thụ thai có hiệu quả và các biện pháp để phòng ngừa thai nghén. Khi cần thiết, tìm kiếm sự chỉ dẫn từ một bác sĩ phụ khoa hoặc chuyên gia tương tự về biện pháp tránh thai thích hợp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Bosentan được chuyển hóa bởi các enzym CYP2C9 và CYP3A4. Sự ức chế các enzym này có thể làm tăng nồng độ huyết tương của bosentan (xem ketoconazol). Việc dùng đồng thời cả chất ức chế CYP2C9 (như fluconazol hoặc amiodaron) và chất ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol, hoặc ritonavir) với bosentan có thể dẫn đến sự tăng cao nồng độ huyết tương của bosentan. Không dùng đồng thời sự phối hợp của một thuốc ức chế mạnh CYP2C9 và một thuốc ức chế CYP3A4 như vậy với **TRACLEER**[®].

Bosentan là một chất gây cảm ứng CYP3A4 và CYP2C9. Vì vậy, nồng độ huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi hai enzym này sẽ giảm khi dùng cùng với **TRACLEER®**. Bosentan không có tác dụng ức chế có liên quan trên bất cứ isozym CYP nào *in vitro* (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Vì vậy **TRACLEER®** không làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzym này.

Các thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm thuốc tránh thụ thai uống, tiêm, qua chân bì, và cấy dưới da: Một nghiên cứu về tương tác đã chứng minh rằng việc dùng đồng thời bosentan và thuốc tránh thụ thai hormon uống Ortho-Novum® gây sự giảm trung bình nồng độ norethindron và ethinyl estradiol 14% và 31%, tương ứng. Tuy vậy, mức giảm phơi nhiễm là 56% và 66%, tương ứng, ở các đối tượng cá nhân. Vì vậy, các thuốc tránh thụ thai hormon, bao gồm các dạng thuốc uống, tiêm, qua chân bì và cấy dưới da, có thể không chắc chắn khi dùng cùng với **TRACLEER®**. Phụ nữ cần áp dụng các phương pháp tránh thụ thai phụ thêm và không chỉ dựa vào sự tránh thụ thai hormon đơn độc khi dùng **TRACLEER®**.

Các nghiên cứu tương tác đặc hiệu đã chứng minh như sau:

Cyclosporin A: Trong ngày đầu dùng đồng thời, nồng độ đáy của bosentan tăng gấp khoảng 30 lần. Nồng độ huyết tương của bosentan ở trạng thái ổn định cao hơn gấp 3 - 4 lần so với khi không có cyclosporin A. Chống chỉ định dùng đồng thời bosentan và cyclosporin A (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Việc dùng đồng thời bosentan làm giảm nồng độ huyết tương của cyclosporin A (một cơ chất của CYP3A4), khoảng 50%.

Tacrolimus: Việc dùng đồng thời tacrolimus và bosentan đã không được nghiên cứu trên người. Việc dùng đồng thời tacrolimus và bosentan trên động vật dẫn đến tăng rõ rệt nồng độ huyết tương của bosentan. Cần phải thận trọng nếu dùng đồng thời tacrolimus và bosentan.

Glyburid: Đã nhận xét thấy sự tăng nguy cơ của tăng aminotransferase gan ở bệnh nhân dùng đồng thời với glyburid. Do đó, việc dùng đồng thời **TRACLEER®** và glyburid bị chống chỉ định, và phải xem xét dùng các thuốc hạ đường huyết khác (xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Việc dùng đồng thời bosentan làm giảm nồng độ huyết tương của glyburid khoảng 40%. Nồng độ huyết tương của bosentan cũng giảm khoảng 30%. Bosentan cũng làm giảm nồng độ huyết tương của các thuốc hạ đường huyết uống khác được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 hoặc CYP3A4. Cần phải xem xét khả năng xấu đi của sự kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân dùng các thuốc này.

Ketoconazol: Việc dùng đồng thời bosentan 125mg, 2 lần/ngày, và ketoconazol, một thuốc ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng nồng độ huyết tương của bosentan gấp khoảng 2 lần. Không cần phải điều chỉnh liều bosentan, nhưng phải xem xét sự tăng tác dụng của bosentan.

Simvastatin và các statin khác: Việc dùng đồng thời bosentan làm giảm nồng độ huyết tương của simvastatin (một cơ chất của CYP3A4), và chất chuyển hóa có hoạt tính β -hydroxy acid, khoảng 50%. Nồng độ huyết tương của bosentan không bị ảnh hưởng. Bosentan cũng làm giảm nồng độ huyết tương của các statin khác được chuyển hóa một cách có ý nghĩa bởi CYP3A4, như lovastatin và atorvastatin. Cần phải xem xét khả năng giảm hiệu lực của statin. Đối với bệnh nhân dùng statin chuyển hóa bởi CYP3A4, cần phải theo dõi nồng độ cholesterol huyết sau khi bắt đầu dùng **TRACLEER®** để xem có cần phải điều chỉnh liều statin hay không.

Warfarin: Việc dùng đồng thời bosentan 500mg, 2 lần/ngày trong 6 ngày làm giảm nồng độ huyết tương của cả S.warfarin (một cơ chất của CYP2C9) và R.warfarin (một cơ chất của CYP3A4) với tỷ lệ 29% và 38%, tương ứng. Kinh nghiệm lâm sàng với việc dùng đồng thời

bosentan và warfarin ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi không cho thấy thay đổi có liên quan về lâm sàng ở INR hoặc liều warfarin (mức ban đầu so với khi kết thúc nghiên cứu), và sự cần thiết thay đổi liều warfarin trong các thử nghiệm, do sự thay đổi về INR hoặc do các tác dụng không mong muốn, giống nhau giữa bệnh nhân điều trị với bosentan và bệnh nhân điều trị với placebo.

Digoxin, Nimodipin và Losartan: Bosentan không có tương tác dược động học có ý nghĩa với digoxin và nimodipin, và losartan không có tác dụng có ý nghĩa trên nồng độ huyết tương của bosentan.

Sildenafil: Ở đối tượng khỏe mạnh, việc dùng đồng thời nhiều liều bosentan 125mg, 2 lần/ngày và 80mg sildenafil, 3 lần/ngày dẫn đến sự giảm nồng độ huyết tương của sildenafil 63% và sự tăng nồng độ huyết tương của bosentan 50%. Không cần phải điều chỉnh liều của thuốc nào. Khuyến cáo này vẫn đúng khi dùng sildenafil để điều trị tăng huyết áp động mạch phổi hoặc loạn chức năng cương.

Iloprost: Trong một nghiên cứu nhỏ, ngẫu nhiên hóa, mù kép, có đối chứng với placebo (thử nghiệm STEP), 34 bệnh nhân điều trị với bosentan 125mg, 2 lần/ngày trong ít nhất 16 tuần đã dung nạp việc dùng thêm iloprost hít (tới 5 microg, 6 - 9 lần/ngày trong những giờ đi bộ). Liều hít trung bình mỗi ngày là 27 microg và số lần hít trung bình mỗi ngày là 5,6 lần.

Rifampicin: Việc dùng đồng thời bosentan và rifampicin ở người tình nguyện bình thường dẫn đến sự tăng trung bình gấp 6 lần nồng độ đáy của bosentan sau liều dùng đồng thời đầu tiên, nhưng dẫn đến sự giảm khoảng 60% nồng độ bosentan ở trạng thái ổn định. Chưa đánh giá tác dụng của bosentan trên nồng độ của rifampicin. Khi sự cân nhắc khả năng của lợi ích và nguy cơ đã biết và chưa biết dẫn đến việc sử dụng đồng thời, phải đo LFTs hàng tuần trong 4 tuần đầu tiên trước khi trở lại sự theo dõi bình thường.

Sự gây ung thư, sự gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Cho chuột nhắt trắng uống bosentan trộn với thức ăn trong hai năm gây tăng tỷ lệ trường hợp có u tuyến tế bào gan và ung thư biểu mô (carcinoma) ở chuột đực với liều thấp 450mg/kg/ngày (gấp khoảng 8 lần liều tối đa khuyến cáo dùng cho người [MRHD] là 125mg, 2 lần/ngày trên cơ sở mg/m²). Trong cùng nghiên cứu này, các liều lớn hơn 2000mg/kg/ngày (gấp khoảng 32 lần MRHD) đã kết hợp với sự tăng tỷ lệ trường hợp có u tuyến ruột kết ở cả chuột đực và cái. Ở chuột cống trắng, việc cho uống bosentan trộn vào thức ăn trong hai năm đã kết hợp với sự tăng tỷ lệ trường hợp có u tế bào hình sao ở não chuột đực với liều thấp 500mg/kg/ngày (gấp khoảng 16 lần MRHD). Trong một tập hợp các thử nghiệm *in vitro* hỗn hợp (thử nghiệm gây đột biến vi sinh vật, thử nghiệm tổng hợp ADN không theo chương trình, thử nghiệm gây đột biến tế bào động vật có vú V-79, và thử nghiệm tế bào lympho người) và một thử nghiệm nhân sinh sản chuột nhắt trắng *in vivo*, đã không có bằng chứng về bất cứ hoạt tính gây đột biến nào của bosentan.

Suy giảm khả năng sinh sản/Chức năng tinh hoàn

Nhiều chất đối kháng với thụ thể của endothelin có tác dụng lớn trên mô học và chức năng tinh hoàn của động vật. Đã chứng minh các thuốc này gây teo các ống sinh tinh của tinh hoàn và làm giảm số đếm tinh trùng và khả năng sinh sản của chuột cống trắng đực được cho dùng trong hơn 10 tuần. Sự teo ống tinh hoàn và sự giảm khả năng sinh sản của giống đực quan sát thấy với các thuốc đối kháng với thụ thể của endothelin có vẻ không hồi phục.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản trong đó chuột cống trắng đực và cái được điều trị với bosentan với các liều uống tới 1500mg/kg/ngày (gấp 50 lần MRHD trên cơ sở mg/m²) hoặc các liều tiêm tĩnh mạch tới 40mg/kg/ngày, không thấy có tác dụng trên số đếm tinh trùng, sự chuyển động của tinh trùng, sự thực hiện giao phối hoặc khả năng sinh sản. Đã nhận

xét thấy sự tăng tỷ lệ trường hợp có teo ống tinh hoàn ở chuột cống trắng được cho uống bosentan với liều thấp 125mg/kg/ngày (gấp khoảng 4 lần MRHD và liều thấp nhất được thử nghiệm) trong 2 năm nhưng không thấy với liều cao 1500mg/kg/ngày (gấp khoảng 50 lần MRHD) trong 6 tháng. Chỉ đánh giá tác dụng trên số đếm và sự chuyển động của tinh trùng trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản với thời gian ngắn hơn nhiều, trong đó động vật đực được phơi nhiễm với thuốc trong 4-6 tuần. Đã không nhận xét thấy sự tăng tỷ lệ trường hợp teo ống tinh hoàn ở chuột nhắt trắng được điều trị trong 2 năm với liều tới 4500mg/kg/ngày (gấp khoảng 75 lần MRHD) hoặc ở chó được điều trị tới 12 tháng với liều tới 500mg/kg/ngày (gấp khoảng 50 lần MRHD).

Không có dữ liệu về tác dụng của bosentan hoặc các thuốc đối kháng với thụ thể của endothelin khác trên chức năng tinh hoàn ở người nam giới.

Thời kỳ mang thai, Tác dụng gây quái thai: Loại X (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Người mẹ cho con bú

Người ta không biết thuốc này có bài tiết trong sữa người hay không. Vì nhiều thuốc được bài tiết trong sữa người, không nên cho con bú trong thời gian dùng TRACLEER®.

Sử dụng cho trẻ em

Đã không xác định độ an toàn và hiệu lực ở bệnh nhân trẻ em (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi

Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng TRACLEER® ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên đã không bao gồm đủ số lượng bệnh nhân như vậy để xác định sự khác nhau về đáp ứng giữa các bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn

Xem **CẢNH BÁO**, phần bàn luận về tổn thương gan và xem **THẬN TRỌNG**, phần bàn luận về các dị thường về hemoglobin và hematocrit.

Các dữ liệu về độ an toàn trên bosentan đã thu nhận được từ 12 nghiên cứu lâm sàng (8 nghiên cứu có đối chứng với placebo và 4 nghiên cứu nhãn mô) ở 777 bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi và các bệnh khác. Các liều tới gấp 8 lần liều lâm sàng hiện đang được khuyến cáo (125mg, 2 lần/ngày) đã được dùng trong các khoảng thời gian khác nhau. Sự phơi nhiễm với bosentan trong các thử nghiệm này xê dịch từ 1 ngày đến 4,1 năm (N = 89 đối với 1 năm; N = 61 đối với 1,5 năm; và N = 39 đối với trên 2 năm). Sự phơi nhiễm của bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi (N = 235) với bosentan xê dịch từ 1 ngày đến 1,7 năm (N = 126 đối với trên 6 tháng và N = 28 đối với trên 12 tháng).

Sự gián đoạn điều trị do các tác dụng không mong muốn khác ngoài các tác dụng có liên quan với tăng huyết áp phổi trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi xảy ra thường xuyên hơn đối với bosentan (5%; 8/165 bệnh nhân) so với placebo (3%; 2/80 bệnh nhân). Trong cơ sở dữ liệu này, nguyên nhân duy nhất gây gián đoạn điều trị > 1% và xảy ra thường xuyên hơn đối với bosentan là chức năng gan không bình thường.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra ở $\geq 3\%$ bệnh nhân điều trị với bosentan và thường gặp hơn với bosentan trong các thử nghiệm có đối chứng với placebo trong tăng huyết áp động mạch phổi với các liều bosentan 125 hoặc 250mg, 2 lần/ngày được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Tác dụng không mong muốn* xảy ra ở $\geq 3\%$ bệnh nhân điều trị với bosentan 125 - 250mg, 2 lần/ngày và thường gặp hơn với bosentan trong các thử nghiệm có đối chứng với placebo trong tăng huyết áp động mạch phổi

Tác dụng không mong muốn	Bosentan (N = 165)		Placebo (N = 80)	
	Số lượng	%	Số lượng	%
Nhức đầu	36	22%	16	20%
Viêm mũi-họng	18	11%	6	8%
Đỏ bừng	15	9%	4	5%
Chức năng gan không bình thường	14	8%	2	3%
Phù, chi dưới	13	8%	4	5%
Hạ huyết áp	11	7%	3	4%
Đánh trống ngực	8	5%	1	1%
Khó tiêu	7	4%	0	0%
Phù	7	4%	2	3%
Mệt mỏi	6	4%	1	1%
Ngứa	6	4%	0	0%

* Ghi chú: Chỉ có các tác dụng không mong muốn xảy ra từ khi bắt đầu điều trị tới 1 ngày theo lịch sau sự kết thúc điều trị được tính đến. Tất cả các tác dụng có báo cáo (ít nhất 3%) được tính đến, trừ những tác dụng quá chung, ít thông tin, và những tác dụng không kết hợp một cách hợp lý với việc sử dụng thuốc vì các tác dụng đã kết hợp với bệnh được điều trị hoặc rất phổ biến trong quần thể điều trị.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với placebo về bosentan trong tăng huyết áp động mạch phổi và đối với các bệnh khác (chủ yếu suy tim mạn tính), một tổng số 677 bệnh nhân được điều trị với bosentan với liều hàng ngày xê dịch từ 100mg đến 200mg, và 288 bệnh nhân được điều trị với placebo. Thời gian điều trị xê dịch từ 4 tuần đến 6 tháng. Đối với các tác dụng không mong muốn của thuốc xảy ra ở $\geq 3\%$ bệnh nhân điều trị với bosentan, các tác dụng duy nhất xảy ra thường xuyên hơn với bosentan so với placebo (khác nhau $\geq 2\%$) là nhức đầu (16% so với 13%), đỏ bừng (7% so với 2%), chức năng gan không bình thường (6% so với 2%), phù chân (5% so với 1%), và thiếu máu (3% so với 1%).

Kinh nghiệm sau bán hàng: Mẫn cảm, ban, giảm lượng tiểu cầu.

Đã có nhiều báo cáo sau bán hàng về phù thận kinh mạch kết hợp với việc sử dụng bosentan. Các trường hợp được báo cáo xảy ra trong phạm vi 8 giờ đến 21 ngày sau khi bắt đầu điều trị. Một số bệnh nhân đã được điều trị với một thuốc kháng histamin và các dấu hiệu của phù mạch đã khỏi mà không phải ngừng **TRACLEER**[®].

Trong thời kỳ sau bán hàng, trong hoàn cảnh theo dõi chặt chẽ, có báo cáo hiếm về xơ gan không giải thích được sau trị liệu kéo dài (> 12 tháng) với **TRACLEER**[®] ở bệnh nhân mắc nhiều bệnh và điều trị với nhiều thuốc. Cũng hiếm có các báo cáo về suy gan. Sự góp phần của **TRACLEER**[®] trong các trường hợp này không thể được loại trừ (xem **CẢNH BÁO**).

Những sự dị thường về xét nghiệm

Tăng aminotransferase gan (xem **CẢNH BÁO)**

Giảm hemoglobin và hematocrit (tỷ lệ thể tích huyết cầu) (xem **THẬN TRỌNG**)

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Đã cho người tình nguyện khỏe mạnh dùng bosentan với liều duy nhất tới 2400mg, hoặc đã cho bệnh nhân dùng liều bosentan tới 2000mg/ngày trong 2 tháng mà không có hậu quả lâm

sàng lớn nào. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhức đầu cường độ nhẹ đến vừa. Trong nghiên cứu về tương tác với cyclosporin A, trong đó đã dùng các liều bosentan 500 và 1000mg, 2 lần/ngày đồng thời với cyclosporin A, nồng độ đáy trong huyết tương của bosentan tăng gấp 30 lần, dẫn đến nhức đầu nặng, buồn nôn, và nôn nhưng không có sự kiện không mong muốn nghiêm trọng. Đã nhận xét thấy sự giảm nhẹ huyết áp và tăng tần số đập của tim.

Không có kinh nghiệm riêng biệt về quá liều với bosentan ngoài các liều mô tả ở trên. Quá liều lớn có thể dẫn đến hạ huyết áp rõ rệt cần sự hỗ trợ tim mạch tích cực.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Chung

Dược động học của bosentan chủ yếu được ghi chép lại ở người khỏe mạnh. Sau khi uống, nồng độ trong huyết tương tối đa của bosentan đạt được trong vòng 3 -5 giờ và nửa đời thải trừ tận cùng ($t_{1/2}$) là khoảng 5 giờ ở đối tượng người lớn khỏe mạnh. Ít dữ liệu trên bệnh nhân cho thấy sự lưu lại của bosentan trong cơ thể ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi lớn hơn khoảng 2 lần so với đối tượng người lớn khỏe mạnh.

Hấp thu và phân bố

Sinh khả dụng tuyệt đối của bosentan ở người tình nguyện bình thường là khoảng 50% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thể tích phân bố là 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 và thải trừ

Bosentan có ba chất chuyển hóa, một chất đó có hoạt tính dược lý và có thể đóng góp 10 - 20% vào tác dụng của bosentan. Bosentan là chất gây cảm ứng các enzyme CYP2C9 và CYP3A4 và có thể cả CYP2C19. Sự thanh thải toàn bộ sau một liều tiêm tĩnh mạch đơn là khoảng 4 lít/giờ ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch phổi. Khi dùng thuốc uống nhiều liều, nồng độ huyết tương ở người lớn khỏe mạnh giảm dần đến 50 - 65% nồng độ nhận xét thấy sau khi dùng liều đơn, có thể do tác dụng tự cảm ứng của các enzyme 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 thu hồi trong nước tiểu.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người ta không biết dược động học của bosentan có bị ảnh hưởng bởi giới tính, cân nặng, chủng tộc, hoặc tuổi hay không.

Suy giảm chức năng gan

Bằng chứng *in vitro* và *in vivo* cho thấy sự chuyển hóa mức độ lớn ở gan của bosentan, gợi ý rằng suy gan có thể làm tăng có ý nghĩa sự phơi nhiễm với bosentan. Trong một nghiên cứu so sánh 8 bệnh nhân có suy gan nhẹ (được cho biết bằng phương pháp Child-Pugh) với 8 đối chứng, dược động học của liều đơn và nhiều liều bosentan không bị thay đổi ở bệnh nhân có

suy gan nhẹ. Đã không đánh giá ảnh hưởng của suy gan vừa hoặc nặng đến dược động học của bosentan. Nói chung, phải tránh dùng bosentan cho bệnh nhân có những sự không bình thường vừa hoặc nặng về gan, và/hoặc aminotransferase tăng $> 3 \times \text{ULN}$ (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO**).

Suy thận

Ở bệnh nhân có suy thận nặng (sự thanh thải creatinin 15 - 30ml/phút), nồng độ huyết tương của bosentan chủ yếu không thay đổi và nồng độ huyết tương của ba chất chuyển hóa tăng lên khoảng 2 lần so với người có chức năng thận bình thường. Các sự khác nhau này có vẻ như không quan trọng về mặt lâm sàng (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

CUNG CẤP THUỐC

Viên nén bao phim, tròn, hai mặt lõm, màu da cam-trắng, chứa 62,5mg, rập nổi dấu "62,5", đóng gói trong lọ polyethylen trắng tỷ trọng cao và một nắp polypropylen trắng kháng lại trẻ em.

NDC 66215-101-06: Hộp 1 lọ chứa 60 viên nén.

Viên nén bao phim, hình bầu dục, hai mặt lõm, màu da cam-trắng, chứa 125mg, rập nổi dấu "125", đóng gói trong lọ polyethylen trắng tỷ trọng cao và một nắp polypropylen trắng kháng lại trẻ em.

NDC 66215-102-06: Hộp 1 lọ chứa 60 viên nén.

Chỉ bán theo đơn.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất bởi:

Patheon, Inc.

2100 Syntex court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9.

Phân phối bởi:

ICS

Louisville, KY40229, USA.

Tiếp thị bởi:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

Miền Nam San Francisco, CA 94080, USA.

Tài liệu tham khảo:

1. Zimmerman H.J., Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Second ed., Philadelphia, Lippincott, 1999.

Ngày 15 tháng 2 năm 2007.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh