

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Bosentan STELLA

1. Tên thuốc

Bosentan STELLA 62.5 mg

Bosentan STELLA 125 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Bosentan STELLA 62.5 mg

Bosentan 62,5 mg
(dưới dạng bosentan monohydrate)

Bosentan STELLA 125 mg

Bosentan 125 mg
(dưới dạng bosentan monohydrate)

Thành phần tá dược:

Maize starch, sodium starch glycolate, pregelatinised starch, povidone K90, glycerol dibehenate, magnesium stearate, opadry 21K530026 orange (hypromellose, titanium dioxide, triacetin, talc, yellow iron oxide, red iron oxide, ethylcellulose).

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Bosentan STELLA 62.5 mg: Viên nén tròn, bao phim màu cam, hai mặt khum, một mặt khắc “”, một mặt khắc “62.5”.

Bosentan STELLA 125 mg: Viên nén hình oval, bao phim màu cam, hai mặt khum, một mặt khắc “”, một mặt khắc “125”.

5. Chỉ định

Điều trị tăng áp động mạch phổi (PAH) để cải thiện khả năng gắng sức và triệu chứng ở bệnh nhân thuộc phân nhóm III theo WHO, hiệu quả được thể hiện ở:

- Tăng áp động mạch phổi nguyên phát (vô căn và di truyền)
- Tăng áp động mạch phổi thứ phát sau xơ cứng bì mà không có bệnh phổi kẽ đáng kể
- Tăng áp động mạch phổi liên quan đến shunt từ hệ thống đến phổi bẩm sinh và hội chứng Eisenmenger

Cải thiện một số triệu chứng ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi độ II theo WHO.

Bosentan cũng được chỉ định để làm giảm số lượng vết loét chi mới ở bệnh nhân xơ cứng hệ thống đang có loét chi.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Bosentan STELLA được uống vào buổi sáng và tối, cùng hay không cùng thức ăn, nên nuốt nguyên viên nén bao phim với nước.

Liều dùng

Tăng áp động mạch phổi

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

- *Người lớn*
Ở bệnh nhân trưởng thành, nên bắt đầu điều trị bosentan với liều 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày. Khuyến cáo này được áp dụng tương tự cho bệnh nhân sử dụng lại bosentan sau khi ngừng điều trị.
- *Trẻ em*
Dựa trên các kết quả nghiên cứu dược động học ở trẻ em cho thấy nồng độ trung bình bosentan trong huyết tương ở trẻ em mắc PAH từ 1 – 15 tuổi thấp hơn so với bệnh nhân người lớn và không tăng khi tăng liều bosentan trên 2 mg/kg hoặc tăng tần suất từ 2 lần/ngày lên 3 lần/ngày. Việc tăng liều hoặc tần suất dùng thuốc không mang lại lợi ích bổ sung trên lâm sàng.
Dựa trên các kết quả dược động học này, khi sử dụng bosentan cho trẻ em mắc PAH từ 1 tuổi trở lên, liều khởi đầu và duy trì được khuyến cáo là 2 mg/kg dùng vào buổi sáng và buổi tối.

Lợi ích của bosentan chưa được thể hiện trong điều trị ở trẻ sơ sinh bị tăng áp động mạch phổi dai dẳng (PPHN), nên không thể đưa ra khuyến cáo nào về liều lượng.

– *Xử trí trong trường hợp PAH diễn tiến xấu*

Trong trường hợp tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu đi (ví dụ, giảm khoảng cách đi bộ trong 6 phút ít nhất 10% so với trước điều trị) mặc dù điều trị bằng bosentan trong ít nhất 8 tuần (liều mục tiêu được sử dụng trong ít nhất 4 tuần), các liệu pháp thay thế nên được áp dụng. Tuy nhiên, một số bệnh nhân không có đáp ứng sau 8 tuần dùng bosentan có thể đáp ứng tốt 4 – 8 tuần sau đó nếu tiếp tục điều trị.

Trong trường hợp tình trạng lâm sàng diễn tiến xấu đi muộn dù đã điều trị bằng bosentan (tức là sau vài tháng điều trị), nên đánh giá lại việc điều trị. Một số bệnh nhân không đáp ứng tốt ở liều bosentan 125 mg x 2 lần/ngày có thể cải thiện đôi chút khả năng gắng sức của họ khi tăng liều lên 250 mg x 2 lần/ngày. Cần thực hiện đánh giá lợi ích/nguy cơ và lưu ý rằng độc tính trên gan phụ thuộc vào liều lượng.

– *Ngừng điều trị*

Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc đột ngột ngừng điều trị bằng bosentan ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi. Không có bằng chứng về tác dụng dội ngược cấp tính của thuốc. Để tránh tình trạng lâm sàng có thể xấu đi do tác dụng dội ngược tiềm ẩn, nên cân nhắc giảm liều từ từ (giảm một nửa liều trong 3 – 7 ngày). Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong giai đoạn ngừng thuốc.

Nếu quyết định ngừng bosentan, nên thực hiện từ từ trong khi áp dụng liệu pháp thay thế.

Xơ cứng hệ thống đang có loét chi

Việc điều trị chỉ nên bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị xơ cứng hệ thống.

– *Người lớn*

Ở bệnh nhân trưởng thành, nên bắt đầu điều trị bosentan với liều 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày. Khuyến cáo này được áp dụng tương tự cho bệnh nhân sử dụng lại bosentan sau khi ngừng điều trị.

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng cho thấy, chỉ định này được giới hạn trong thời gian 6 tháng. Đáp ứng với điều trị và nhu cầu tiếp tục điều trị của bệnh nhân nên được đánh giá thường xuyên. Cần thực hiện đánh giá lợi ích/nguy cơ một cách cẩn thận, xem xét đến độc tính trên gan của bosentan.

– *Trẻ em*

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân dưới 18 tuổi. Không có dữ liệu dược động học của bosentan ở trẻ em mắc bệnh này.

Các đối tượng đặc biệt

– *Bệnh nhân suy gan*

Bosentan chống chỉ định ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan từ trung bình đến nặng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ (bệnh nhân Child-Pugh nhóm A).

– *Bệnh nhân suy thận*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

– *Người cao tuổi*

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

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với bosentan hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Suy gan từ trung bình đến nặng (Child-Pugh loại B hoặc C).
- Giá trị aminotransferase (AST – Aspartate aminotransferase và/hoặc ALT – Alanine aminotransferase) lớn hơn 3 lần giới hạn trên giá trị bình thường.
- Sử dụng đồng thời cyclosporine A.
- Phụ nữ có thai.
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nhưng không sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chưa xác định được hiệu quả của bosentan ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi nặng. Nên cân nhắc chuyển sang một liệu pháp điều trị được khuyến cáo ở giai đoạn nặng của bệnh (ví dụ epoprostenol) nếu tình trạng lâm sàng xấu đi. Đánh giá lợi ích/nguy cơ của bosentan chưa được thực hiện ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi độ I theo WHO.

Bosentan chỉ nên được bắt đầu điều trị nếu huyết áp tâm thu toàn thân cao hơn 85 mmHg.

Bosentan chưa được chứng minh là có tác dụng có lợi trong việc làm lành các vết loét chi sẵn có.

Chức năng gan

Sự tăng aminotransferase ở gan (AST và/hoặc ALT) khi dùng bosentan phụ thuộc vào liều dùng. Những thay đổi của các enzym gan thông thường xuất hiện trong 26 tuần đầu điều trị, nhưng cũng có thể xảy ra muộn hơn. Sự gia tăng này có thể liên quan một phần đến việc ức chế cạnh tranh thải trừ muối mật khỏi tế bào gan, các cơ chế chưa xác định khác cũng có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng gan. Không loại trừ khả năng tổn thương gan nghiêm trọng với tế bào gan bị phá hủy do tích tụ bosentan hoặc cơ chế miễn dịch. Nguy cơ rối loạn chức năng gan cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời bosentan với thuốc ức chế bơm muối mật như rifampicin, glibenclamid và cyclosporine A, tuy nhiên, dữ liệu về vấn đề này còn hạn chế.

Phải đo nồng độ aminotransferase ở gan trước khi bắt đầu điều trị và kiểm tra định kỳ hàng tháng trong suốt thời gian điều trị bằng bosentan. Ngoài ra, nồng độ aminotransferase phải được đo 2 tuần/lần sau mỗi khi tăng liều.	
Các khuyến cáo trong trường hợp ALT/AST tăng	
Mức ALT/AST	Khuyến cáo điều trị và theo dõi
> 3 và ≤ 5 x ULN	Kết quả được xác định bằng lần xét nghiệm chức năng gan thứ 2. Nếu đã chắc chắn, tùy từng bệnh nhân mà đưa ra quyết định giảm liều hoặc ngừng sử dụng bosentan. Nên tiếp tục theo dõi nồng độ aminotransferase tối thiểu 2 tuần 1 lần. Khi giá trị aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, có thể xem xét tiếp tục điều trị hoặc điều trị lại bằng bosentan dựa trên các điều kiện được mô tả dưới đây.
> 5 và ≤ 8 x ULN	Kết quả được xác định bằng lần xét nghiệm chức năng gan thứ 2. Nếu đã chắc chắn, nên ngừng sử dụng và theo dõi nồng độ aminotransferase tối thiểu 2 tuần 1 lần. Khi giá trị aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, có thể xem xét điều trị lại bằng bosentan dựa trên các điều kiện được mô tả dưới đây.
> 8 x ULN	Phải ngừng thuốc. Không xem xét điều trị lại với bosentan.
Nếu có biểu hiện các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tổn thương gan, ví dụ như buồn nôn, nôn, sốt, đau bụng, vàng da, hôn mê hoặc mệt mỏi bất thường, hội chứng giống cúm (đau khớp, đau cơ, sốt), phải ngừng điều trị và không xem xét điều trị lại với bosentan.	
<u>Điều trị lại</u>	
Tiếp tục điều trị chỉ được xem xét khi xác định lợi ích điều trị với bosentan vượt trội so với nguy cơ và giá trị aminotransferase gan trở lại mức trước khi điều trị. Khuyến cáo cần tham vấn bác sỹ chuyên khoa về gan. Nếu bắt đầu điều trị lại, cần tuân thủ chế độ liều trong mục 6. <i>Cách dùng, liều dùng</i> . Sau khi bắt đầu điều trị lại, cần kiểm soát mức aminotransferase trong vòng 3 ngày đầu, sau 2 tuần và những lần sau đó theo khuyến cáo ở phần trên.	

ULN: Giới hạn trên mức bình thường.

Nồng độ hemoglobin

Nồng độ hemoglobin giảm có phụ thuộc vào liều điều trị bosentan. Trong các nghiên cứu đối chứng với giả dược, việc giảm nồng độ hemoglobin không tiến triển mà ổn định trong vòng 4 – 12 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng bosentan. Nên kiểm tra nồng độ hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị, hàng tháng trong 4 tháng đầu và sau đó 3 tháng 1 lần. Nếu nồng độ hemoglobin giảm có ý nghĩa lâm sàng, cần đánh giá để xác định nguyên nhân và xem xét nhu cầu điều trị. Các trường hợp thiếu máu cần truyền hồng cầu được báo cáo trong giai đoạn hậu mãi.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Vì bosentan có thể làm cho các biện pháp tránh thai nội tiết mất hiệu quả, có nguy cơ làm tăng áp động mạch phổi trở nên xấu đi khi mang thai cũng như các tác hại gây quái thai quan sát thấy ở động vật:

- Không được bắt đầu điều trị bosentan ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản trừ khi họ thực hiện biện pháp tránh thai đáng tin cậy và kết quả thử thai trước khi điều trị là âm tính.
- Thuốc tránh thai nội tiết không được là phương pháp tránh thai duy nhất trong quá trình điều trị bằng bosentan.
- Khuyến cáo thử thai hàng tháng trong quá trình điều trị để phát hiện sớm thai kỳ.

Bệnh tắc tĩnh mạch phổi

Các trường hợp phù phổi đã được báo cáo khi dùng thuốc giãn mạch (chủ yếu là các prostacyclin) ở những bệnh nhân mắc bệnh tắc tĩnh mạch phổi. Do đó, nếu có dấu hiệu phù phổi xảy ra khi dùng bosentan cho bệnh nhân mắc PAH, cần xem xét khả năng liên quan đến bệnh tắc tĩnh mạch. Trong giai đoạn hậu mãi, hiếm có báo cáo về phù phổi ở những bệnh nhân được điều trị bằng bosentan được chẩn đoán nghi ngờ mắc bệnh tắc tĩnh mạch phổi.

Bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi kèm suy thất trái

Không có nghiên cứu cụ thể được thực hiện ở bệnh nhân PAH đồng thời có rối loạn chức năng thất trái. Tuy nhiên trong một nghiên cứu đối chứng với giả dược ở 1611 bệnh nhân (804 dùng bosentan và 807 dùng giả dược) bị suy tim mạn tính nặng (CHF) đã được điều trị trong thời gian trung bình 1,5 năm (nghiên cứu AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Trong nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nhập viện do CHF tăng lên trong 4 – 8 tuần đầu điều trị bằng bosentan, có thể là kết quả của việc giữ nước. Tình trạng giữ nước có biểu hiện sớm tăng cân, giảm nồng độ hemoglobin, tăng nguy cơ phù chân. Ở cuối nghiên cứu này không có sự khác biệt về tổng số lần nhập viện vì suy tim cũng như tỷ lệ tử vong giữa bệnh nhân điều trị bằng bosentan và giả dược. Do đó, khuyến cáo bệnh nhân nên được theo dõi dấu hiệu giữ nước (ví dụ như tăng cân), đặc biệt ở bệnh nhân bị đồng thời rối loạn chức năng tâm thu nặng. Các bệnh nhân có triệu chứng giữ nước khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với thuốc lợi tiểu hoặc tăng liều thuốc lợi tiểu đang sử dụng. Các bệnh nhân có triệu chứng giữ nước cần được xem xét điều trị với thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng bosentan.

Tăng áp động mạch phổi liên quan đến nhiễm HIV

Kinh nghiệm sử dụng bosentan trên bệnh nhân PAH có nhiễm HIV đang điều trị bằng thuốc kháng retrovirus còn hạn chế. Một nghiên cứu về tương tác thuốc giữa bosentan và lopinavir + ritonavir ở người khỏe mạnh cho thấy nồng độ bosentan trong huyết tương tăng và đạt nồng độ tối đa trong 4 ngày điều trị đầu tiên. Khi bắt đầu điều trị bosentan ở những bệnh nhân cần dùng thuốc ức chế protease tăng cường cho ritonavir, cần theo dõi chặt chẽ khả năng dung nạp bosentan, đặc biệt ở giai đoạn bắt đầu, nên theo dõi nguy cơ hạ huyết áp và bất thường xét nghiệm chức năng gan. Không loại trừ nguy cơ tăng nhiễm độc gan và tác dụng không mong muốn trên huyết học trong thời gian dài khi sử dụng đồng thời bosentan với các thuốc kháng retrovirus. Do khả năng xảy ra tương tác cảm ứng CYP450 của bosentan có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc kháng retrovirus, nên cần theo dõi tình trạng nhiễm HIV trên những bệnh nhân này.

Tăng áp động mạch phổi thứ phát do bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)

Một nghiên cứu thăm dò không đối chứng về tính an toàn và khả năng dung nạp bosentan trong vòng 12 tuần ở 11 bệnh nhân PAH thứ phát sau COPD nặng (giai đoạn III theo phân loại GOLD) cho thấy sự gia tăng thông khí phút và giảm độ bão hòa oxy, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là khó thở, tình trạng này được cải thiện khi ngừng bosentan.

Sử dụng đồng thời các thuốc khác

Chống chỉ định sử dụng đồng thời bosentan và cyclosporine A.

Không nên sử dụng đồng thời bosentan với glibenclamide, fluconazole và rifampicin.

Nên tránh sử dụng đồng thời cả chất ức chế CYP3A4 và ức chế CYP2C9 với bosentan.

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Độc tính sinh sản được phát hiện trên các nghiên cứu ở động vật (gây quái thai, nhiễm độc phôi). Không có thông tin đáng tin cậy về việc sử dụng bosentan ở phụ nữ có thai. Nguy cơ tiềm ẩn vẫn chưa được biết, bosentan bị chống chỉ định trong thai kỳ.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Trước khi bắt đầu điều trị bosentan, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần được kiểm tra tình trạng mang thai, được phổ biến về các biện pháp tránh thai đáng tin cậy và phải sử dụng các biện pháp tránh thai đó. Bệnh nhân và bác sĩ kê đơn cần được thông báo rằng bosentan có thể khiến các biện pháp tránh thai nội tiết mất hiệu quả do tương tác dược động học. Do đó, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản không được sử dụng các biện pháp tránh thai nội tiết (bao gồm các dạng uống, tiêm, qua da hoặc cấy) như một phương pháp tránh thai duy nhất mà phải sử dụng một phương pháp tránh thai bổ sung hoặc thay thế đáng tin cậy khác. Cần tham vấn bác sĩ phụ khoa khi có bất cứ nghi ngờ nào về các biện pháp tránh thai cho bệnh nhân. Do có thể thất bại bằng tránh thai nội tiết trong quá trình điều trị bằng bosentan và nguy cơ tăng áp phổi trầm trọng hơn khi mang thai, nên thử thai hàng tháng trong khi điều trị bằng bosentan để phát hiện sớm thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ khả năng bài tiết qua sữa mẹ của bosentan. Không nên cho con bú khi đang điều trị bằng bosentan.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có tác động lên tinh hoàn. Một nghiên cứu lâm sàng điều tra tác động của bosentan lên chức năng tinh hoàn ở bệnh nhân nam PAH, 6 trong 24 đối tượng (25%) có nồng độ tinh trùng giảm ít nhất 50% so với ban đầu sau 6 tháng điều trị bằng bosentan. Dựa trên những phát hiện này và dữ liệu tiền lâm sàng, không thể loại trừ bosentan có thể có tác động bất lợi lên quá trình sinh tinh ở nam giới. Ở trẻ em nam cũng không thể loại trừ ảnh hưởng lâu dài đến khả năng sinh sản sau khi điều trị bằng bosentan.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá tác động trực tiếp của bosentan lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bosentan có thể gây hạ huyết áp với các triệu chứng chóng mặt, mờ mắt hoặc ngất có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Bosentan là chất cảm ứng các isoenzym cytochrome P450 (CYP) CYP2C9 và CYP3A4. Các dữ liệu *in vitro* còn cho thấy sự cảm ứng với CYP2C19. Do đó, nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi các isoenzym này sẽ giảm khi dùng đồng thời với bosentan. Cần xem xét khả năng thay đổi hiệu quả điều trị của các thuốc được chuyển hóa bởi các isoenzym trên. Liều dùng của các thuốc này có thể phải được điều chỉnh sau khi bắt đầu, thay đổi liều hoặc ngừng khi điều trị đồng thời với bosentan.

Bosentan được chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4. Sự ức chế các isoenzym này có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Ảnh hưởng của chất ức chế CYP2C9 đến nồng độ bosentan chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng khi sử dụng phối hợp.

Fluconazole và các chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4

Dùng chung bosentan với fluconazole – chất ức chế chủ yếu CYP2C9 nhưng ở một nồng độ nào đó cũng sẽ ức chế CYP3A4 dẫn đến tăng mạnh nồng độ bosentan trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng phối hợp. Không nên sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazole, itraconazole và ritonavir) và chất ức chế CYP2C9 (như voriconazole) với bosentan.

Cyclosporine A

Chống chỉ định dùng đồng thời bosentan và cyclosporine A (một chất ức chế calcineurin). Khi dùng đồng thời, nồng độ đáy ban đầu của bosentan cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ đo được sau khi chỉ dùng bosentan. Ở trạng thái ổn định, nồng độ bosentan trong huyết tương cao hơn gấp 3 – 4 lần so với chỉ dùng bosentan. Cơ chế của tương tác này có thể do cyclosporine ức chế sự hấp thu bosentan qua trung gian protein vận chuyển vào tế bào gan. Nồng độ cyclosporine trong máu (chất nền CYP3A4) giảm khoảng 50% có thể do bosentan cảm ứng CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus

Sử dụng đồng thời tacrolimus hoặc sirolimus với bosentan chưa được nghiên cứu ở người, nhưng cũng tương tự như cyclosporine A, điều trị đồng thời tacrolimus hoặc sirolimus với bosentan có thể làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Bosentan có thể làm giảm nồng độ tacrolimus và sirolimus trong huyết tương. Do đó, không khuyến cáo điều trị đồng thời bosentan với tacrolimus hoặc sirolimus. Trường hợp bệnh nhân bắt buộc kết hợp điều trị thì phải được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn liên quan đến bosentan cũng như nồng độ tacrolimus và sirolimus trong máu.

Glibenclamide

Dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ trong huyết tương của glibenclamide (một cơ chất của CYP3A4) xuống 40%, có khả năng làm giảm đáng kể tác dụng hạ đường huyết. Nồng độ bosentan trong huyết tương cũng giảm 29%. Ngoài ra, tỷ lệ tăng aminotransferase đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị đồng thời 2 thuốc trên. Cả bosentan và glibenclamide đều ức chế bơm xuất muối mật, điều này có thể giải thích cho sự tăng nồng độ các aminotransferase. Do vậy, không nên sử dụng phối hợp này. Không có thông tin về tương tác thuốc – thuốc với các sulfonylurea khác.

Rifampicin

Sử dụng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày trên 9 đối tượng khỏe mạnh trong 7 ngày với rifampicin – một chất gây cảm ứng mạnh CYP2C9 và CYP3A4, làm giảm nồng độ bosentan trong huyết tương tới 58% và giảm gần 90% ở một đối tượng. Kết quả là tác dụng của bosentan có thể giảm đáng kể khi dùng đồng thời với rifampicin. Không nên sử dụng đồng thời bosentan và rifampicin. Còn thiếu dữ liệu về các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 khác, như carbamazepine, phenobarbital, phenytoin và St. John's wort, nhưng việc sử dụng đồng thời với các thuốc này được cho là sẽ làm giảm nồng độ bosentan. Điều này có thể làm giảm hiệu quả đáng kể về mặt lâm sàng.

Lopinavir + ritonavir (và các chất ức chế protease tăng cường cho ritonavir khác)

Dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày và lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg x 2 lần/ngày trong 9,5 ngày trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy nồng độ đáy ban đầu trong huyết tương cao khoảng gấp 48 lần so với nồng độ bosentan trong huyết tương ở người chỉ điều trị bằng bosentan. Vào ngày thứ 9, nồng độ bosentan trong huyết tương cao hơn khoảng 5 lần so với chỉ dùng bosentan. Cơ chế gây ra tương tác này có thể do ritonavir ức chế sự hấp thu qua trung gian protein vận chuyển vào tế bào gan và CYP3A4, làm giảm độ thanh thải bosentan. Khi dùng đồng thời bosentan và lopinavir + ritonavir hoặc các chất ức chế protease tăng cường cho ritonavir khác, nên theo dõi khả năng dung nạp bosentan.

Sau khi dùng đồng thời bosentan trong 9,5 ngày, nồng độ lopinavir và ritonavir trong huyết tương giảm đến mức không có ý nghĩa lâm sàng (lần lượt khoảng 14% và 17%). Tuy nhiên, bosentan có thể không đạt cảm ứng hoàn toàn và cũng không thể loại trừ khả năng làm giảm thêm nồng độ chất ức chế protease. Nên theo dõi việc điều trị HIV của bệnh nhân. Tác dụng tương tự có thể có với các chất ức chế protease tăng cường cho ritonavir khác.

Các thuốc kháng retrovirus khác

Không thể đưa ra khuyến cáo về các thuốc kháng retrovirus khác do thiếu thông tin. Do độc tính trên gan rõ rệt của nevirapine có thể làm tăng thêm độc tính trên gan của bosentan nên sự kết hợp này không được khuyến cáo.

Thuốc tránh thai nội tiết

Dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày với một liều thuốc tránh thai đường uống duy nhất có chứa norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg làm giảm AUC của norethisterone 14% và của ethinyl estradiol 31%. Tuy nhiên, nồng độ của norethisterone và của ethinyl estradiol giảm lần lượt là 56% và 66%. Do đó, dùng một mình thuốc tránh thai nội tiết bất kể đường dùng (ví dụ dạng uống, tiêm, qua da hoặc cấy) không được coi là phương pháp tránh thai tin cậy.

Warfarin

Dùng đồng thời bosentan 500 mg x 2 lần/ngày trong 6 ngày làm giảm nồng độ của cả S-warfarin (cơ chất của CYP2C9) và R-warfarin (cơ chất của CYP3A4) trong huyết tương lần lượt là 29% và 38%. Kinh nghiệm lâm sàng về sử dụng đồng thời bosentan và warfarin ở những bệnh nhân PAH cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về chỉ số thời gian prothrombin (INR) hoặc liều warfarin (thời điểm bắt đầu so với thời điểm kết thúc nghiên cứu lâm sàng).

Ngoài ra trong các nghiên cứu còn cho thấy tần suất thay đổi liều warfarin do thay đổi INR hoặc do tác dụng không mong muốn là tương tự như các bệnh nhân điều trị bằng bosentan và giả dược. Không cần thiết điều chỉnh liều warfarin và các thuốc chống đông đường uống tương tự khi bắt đầu điều trị bằng bosentan, nhưng khuyến cáo theo dõi chặt chẽ INR, đặc biệt là khi khởi đầu điều trị và khi tăng liều.

Simvastatin

Dùng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ simvastatin (cơ chất của CYP3A4) trong huyết tương và chất chuyển hóa beta-hydroxy acid có hoạt tính tương ứng là 34% và 46%. Nồng độ bosentan trong huyết tương không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với simvastatin. Cần xem xét việc theo dõi nồng độ cholesterol để điều chỉnh liều sau đó.

Ketoconazole

Dùng đồng thời bosentan 62,5 mg x 2 lần/ngày trong 6 ngày với ketoconazole – một chất ức chế mạnh CYP3A4, làm tăng khoảng 2 lần nồng độ bosentan trong huyết tương. Không cần thiết phải điều chỉnh liều bosentan. Mặc dù chưa được chứng minh bằng các nghiên cứu *in vivo*, nhưng nồng độ bosentan trong huyết tương có thể tăng tương tự như khi sử dụng cùng với các chất ức chế CYP3A4 mạnh khác (như itraconazole hoặc ritonavir). Tuy nhiên, khi kết hợp bosentan với thuốc ức chế CYP3A4, những bệnh nhân chuyển hóa kém qua CYP2C9 có nguy cơ tăng nồng độ bosentan ở mức độ cao hơn, điều này có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn nguy hiểm.

Epoprostenol

Dữ liệu hạn chế thu được từ nghiên cứu AC-052-356 (BREATHE-3), trong 10 bệnh nhi được dùng phối hợp bosentan và epoprostenol thấy rằng sau khi dùng cả liều đơn và đa liều, truyền hay không truyền epoprostenol, giá trị Cmax và AUC của bosentan đều như nhau.

Sildenafil

Sử dụng đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần/ngày (ở trạng thái ổn định) với sildenafil 80 mg x 3 lần/ngày (ở trạng thái ổn định) trong vòng 6 ngày ở những tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy AUC của sildenafil giảm 63% và AUC của bosentan tăng 50%. Cần thận trọng khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Tadalafil

Dùng đồng thời bosentan (125 mg x 2 lần/ngày) và tadalafil (40 mg x 1 lần/ngày) làm giảm 42% nồng độ toàn thân và giảm 27% Cmax của tadalafil. Tadalafil không ảnh hưởng đến sinh khả dụng (AUC và Cmax) của bosentan hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Digoxin

Dùng đồng thời bosentan 500 mg x 2 lần/ngày với digoxin trong 7 ngày làm giảm AUC, Cmax và Cmin digoxin lần lượt là 12%, 9% và 23%. Cơ chế tương tác này là do cảm ứng P-glycoprotein. Tương tác này hầu như không có ý nghĩa lâm sàng.

Trẻ em

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

Tương kỵ của thuốc

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Trong 20 nghiên cứu có đối chứng giả dược được thực hiện với nhiều chỉ định điều trị khác nhau, tổng số 2486 bệnh nhân được điều trị bằng bosentan với liều hàng ngày từ 100 – 2000 mg và 1838 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Thời gian điều trị trung bình là 45 tuần. Các tác dụng không mong muốn (ADR) được định nghĩa là các biến cố xảy ra ở ít nhất 1% bệnh nhân dùng bosentan và với tần suất cao hơn ít nhất 0,5% so với dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là đau đầu (11,5%), phù/giữ nước (13,2%), xét nghiệm chức năng gan bất thường (10,9%) và thiếu máu/giảm hemoglobin (9,9%).

Điều trị bằng bosentan có liên quan đến tăng aminotransferase ở gan phụ thuộc vào liều và giảm nồng độ hemoglobin.

Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong 20 nghiên cứu đối chứng giả dược và kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường được phân phân hạng theo tần suất như sau: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, các ADR được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tác dụng không mong muốn giữa dữ liệu tổng thể và các chỉ định đã được phê duyệt.

Máu và hệ bạch huyết

Thường gặp: Thiếu máu, giảm hemoglobin.

Chưa rõ: Thiếu máu, giảm hemoglobin cần truyền hồng cầu¹.

Ít gặp: Giảm tiểu cầu¹, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu¹.

Hệ miễn dịch

Thường gặp: Phản ứng quá mẫn (gồm viêm da, ngứa và phát ban)².

Hiếm gặp: Sốc phản vệ và/hoặc phù mạch¹.

Hệ thần kinh

Rất thường gặp: Đau đầu³.

Thường gặp: Ngất^{1, 4}.

Mắt

Chưa rõ: Mờ mắt.

Tim

Thường gặp: Đánh trống ngực^{1, 4}.

Mạch máu

Thường gặp: Đỏ bừng mặt, hạ huyết áp^{1, 4}.

Hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: Nghẹt mũi¹.

Hệ tiêu hóa

Thường gặp: Trào ngược dạ dày thực quản, tiêu chảy.

Gan-mật

Rất thường gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Ít gặp: Tăng aminotransferase liên quan đến viêm gan (bao gồm tình trạng trầm trọng thêm của bệnh viêm gan tiềm ẩn) và/hoặc vàng da¹.

Hiếm gặp: Xơ gan, suy gan¹.

Da và mô dưới da

Thường gặp: Ban đỏ.

Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

Rất thường gặp: Phù, giữ nước.

¹ Dữ liệu thu được giai đoạn hậu mãi, tần suất dựa trên mô hình thống kê của dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả dược.

² Phản ứng quá mẫn được báo cáo ở 9,9% bệnh nhân dùng bosentan và 9,1% bệnh nhân dùng giả dược.

³ Đau đầu được báo cáo ở 11,5% bệnh nhân dùng bosentan và 9,8% bệnh nhân dùng giả dược.

⁴ Những loại phản ứng này cũng có thể liên quan đến bệnh tiềm ẩn.

⁵ Phù hoặc giữ nước được báo cáo ở 13,2% bệnh nhân dùng bosentan và 10,9% bệnh nhân dùng giả dược.

Trong giai đoạn hậu mãi, rất hiếm trường hợp xơ gan không rõ nguyên nhân được báo cáo sau khi điều trị kéo dài bằng bosentan ở những bệnh nhân đồng thời mắc nhiều bệnh và điều trị bằng thuốc. Ít có báo cáo về suy gan. Những trường hợp này củng cố tầm quan trọng của việc tuân thủ nghiêm ngặt lịch theo dõi chức năng gan hàng tháng trong suốt thời gian điều trị bằng bosentan.

Trẻ em

Các nghiên cứu lâm sàng không kiểm soát trên bệnh nhi

Hồ sơ an toàn trong nghiên cứu nhãn mở trên bệnh nhi không kiểm soát được thực hiện trên viên nén bao phim (BREATHE-3: n = 19, trung bình là 10 tuổi [trong khoảng 3 – 15 tuổi], mg/kg x 2 lần/ngày, trong thời gian điều trị 12 tuần) tương tự như đặc điểm quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân trưởng thành mắc PAH. Trong nghiên cứu này, các phản ứng phụ thường gặp nhất là đỏ bừng mặt (21%), đau đầu và xét nghiệm chức năng gan bất thường (16%). Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu nhi khoa không đối chứng được tiến hành ở bệnh nhân PAH với viên nén phân tán bosentan 32 mg (FUTURE ½, FUTURE 3/Extension) bao gồm tổng cộng 100 trẻ em được điều trị bằng bosentan 2 mg/kg x 2 lần/ngày (n = 33), 2 mg/kg x 3 lần/ngày (n = 31), hoặc 4 mg/kg x 2 lần/ngày (n = 36). Khi tiến hành, 6 bệnh nhân từ 3 tháng đến 1 tuổi, 15 trẻ từ 1 đến dưới 2 tuổi và 79 trẻ từ 2 đến 12 tuổi. Thời gian điều trị trung bình là 71,8 tuần (trong khoảng 0,4 – 258 tuần).

Đặc điểm an toàn trong nghiên cứu nhi khoa không đối chứng này tương tự như đặc điểm quan sát trong các nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành mắc PAH ngoại trừ đặc điểm nhiễm trùng, nhiễm trùng được báo cáo thường xuyên hơn ở người lớn so với trẻ em (69,0% so với 41,3%). Sự khác biệt về tần suất nhiễm trùng này một phần có thể là do thời gian điều trị dài hơn ở nhóm trẻ em (trung bình 71,8 tuần) so với nhóm người lớn (trung bình 17,4 tuần). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên (25%), tăng áp (động mạch) phổi (20%), viêm mũi họng (17%), sốt (15%), nôn mửa (13%), viêm phế quản (10%), đau bụng (10%) và tiêu chảy (10%). Không có sự khác biệt liên quan về tần suất tác dụng không mong muốn giữa bệnh nhân trên và dưới 2 tuổi, tuy nhiên điều này chỉ dựa trên 21 trẻ dưới 2 tuổi, trong đó có 6 bệnh nhân từ 3 tháng đến 1 tuổi. Các tác dụng không mong muốn như bất thường ở gan và thiếu máu/giảm huyết sắc tố xảy ra tương ứng ở 9% và 5% bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược được thực hiện trên bệnh nhân PPHN (FUTURE-4), tổng cộng 13 trẻ sơ sinh được điều trị bằng dạng viên nén phân tán bosentan với liều 2 mg/kg x 2 lần/ngày (8 bệnh nhân dùng giả dược). Thời gian điều trị bằng bosentan và giả dược trung bình lần lượt là 4,5 ngày (trong khoảng 0,5 – 10,0 ngày) và 4,0 ngày (trong khoảng 2,5 – 6,5 ngày). Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất đối với bệnh nhân điều trị bằng bosentan và giả dược lần lượt là thiếu máu hoặc giảm hemoglobin (7 và 2 bệnh nhân), phù nề toàn thân (3 và 0 bệnh nhân) và nôn mửa (2 và 0 bệnh nhân).

Bất thường kết quả xét nghiệm

Xét nghiệm gan bất thường

Trên lâm sàng, sự tăng aminotransferase ở gan phụ thuộc vào liều thường xảy ra trong vòng 26 tuần đầu điều trị, thường tiến triển từ từ và chủ yếu không có triệu chứng. Trong giai đoạn hậu mãi, hiếm có báo cáo về trường hợp xơ gan và suy gan.

Cơ chế của tác dụng không mong muốn này chưa rõ ràng. Sự tăng aminotransferase có thể đảo ngược một cách tự nhiên khi tiếp tục điều trị với liều duy trì hoặc giảm liều bosentan, nhưng nếu cần có thể phải gián đoạn hoặc ngừng thuốc.

Trong 20 nghiên cứu tổng hợp có đối chứng giả dược, aminotransferase gan tăng ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) được quan sát thấy ở 11,2% bệnh nhân điều trị bằng bosentan so với 2,4% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Mức tăng $\geq 8 \times$ ULN được thấy ở 3,6% bệnh nhân điều trị bằng bosentan và 0,4% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tăng aminotransferase có liên quan đến tăng bilirubin ($\geq 2 \times$ ULN) mà không có bằng chứng tắc nghẽn đường mật ở 0,2% (5 bệnh nhân) dùng bosentan và 0,3% (6 bệnh nhân) dùng giả dược.

Trong phân tích gộp trên 100 bệnh nhân nhi mắc PAH từ các nghiên cứu nhi khoa không đối chứng FUTURE ½ và FUTURE 3/Extension quan sát thấy mức tăng aminotransferase ở gan $\geq 3 \times$ ULN ở 2% bệnh nhân.

Trong nghiên cứu FUTURE-4 ở 13 trẻ sơ sinh bị PPHN được điều trị bằng bosentan 2 mg/kg x 2 lần/ngày trong thời gian dưới 10 ngày (trong khoảng 0,5 – 10,0 ngày), không có trường hợp nào aminotransferase gan tăng $\geq 3 \times$ ULN trong quá trình điều trị, nhưng có một trường hợp viêm gan xảy ra 3 ngày sau khi kết thúc điều trị bằng bosentan.

Hemoglobin

Trong các nghiên cứu đối chứng với giả dược ở người lớn, nồng độ hemoglobin giảm xuống dưới 10 g/dL so với ban đầu được báo cáo ở 8,0% bệnh nhân điều trị bằng bosentan và 3,9% bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Trong phân tích gộp trên 100 bệnh nhân nhi mắc PAH từ các nghiên cứu nhi khoa không đối chứng FUTURE ½ và FUTURE 3/Extension quan sát thấy nồng độ hemoglobin giảm từ mức bình thường xuống dưới 10 g/dL ở 10,0% bệnh nhân. Không có báo cáo giảm xuống dưới 8 g/dL.

Trong nghiên cứu FUTURE-4, 6 trong 13 trẻ sơ sinh mắc PPHN được điều trị bằng bosentan bị giảm nồng độ hemoglobin từ trong phạm vi tham chiếu xuống dưới giới hạn dưới của mức bình thường trong quá trình điều trị.

Báo cáo các phản ứng có hại khi sử dụng thuốc

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. Quá liều và cách xử trí

Bosentan đã được dùng liều duy nhất lên tới 2400 mg cho người khỏe mạnh và lên tới 2000 mg/ngày trong 2 tháng ở những bệnh nhân mắc bệnh khác ngoài PAH. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là đau đầu ở cường độ nhẹ đến trung bình.

Liều quá lớn có thể dẫn đến hạ huyết áp đáng kể, có thể phải cần các biện pháp hỗ trợ tim mạch tích cực. Trong giai đoạn hậu mãi đã có một trường hợp báo cáo là dùng quá liều 10.000 mg bosentan ở một bệnh nhân nam vị thành niên. Bệnh nhân có triệu chứng buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, chóng mặt, đổ mồ hôi và mờ mắt. Bệnh nhân này hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau khi được hỗ trợ huyết áp. Lưu ý: bosentan không được loại bỏ qua quá trình thẩm phân máu.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống tăng huyết áp khác.

Mã ATC: C02KX01.

Cơ chế tác dụng

Bosentan là chất đối kháng kép thụ thể endothelin (ERA), có ái lực với cả hai thụ thể endothelin A và B (ET_A và ET_B). Bosentan làm giảm sức cản trên mạch máu phổi và cơ thể, do vậy làm tăng cung lượng tim mà không làm tăng nhịp tim.

Hormon thần kinh endothelin-1 (ET-1) là một trong những chất co mạch mạnh nhất, nó có thể làm tăng xơ hóa, tăng sinh tế bào, phì đại và tái cấu trúc tim, đồng thời gây viêm. Các tác dụng này được kích hoạt khi endothelin gắn với các thụ thể ET_A và ET_B ở tế bào nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu. Nồng độ ET-1 tại mô và huyết tương tăng ở một số bệnh tim mạch và các bệnh ở mô liên kết bao gồm PAH, xơ cứng bì, suy tim cấp và mạn tính, thiếu máu cục bộ cơ tim, tăng huyết áp và xơ vữa động mạch, cho thấy ET-1 đóng vai trò là tác nhân gây bệnh trong những bệnh lý này. Khi không có chất đối kháng thụ thể endothelin, nồng độ ET-1 tăng cao liên quan chặt chẽ đến mức độ trầm trọng và tiên lượng của những bệnh nhân PAH và những bệnh nhân suy tim.

Bosentan là chất cạnh tranh gắn kết với ET-1 và các ET peptid khác trên 2 thụ thể ET_A và ET_B, với ái lực trên thụ thể ET_A (K_i = 4,1 – 43 nM) mạnh hơn so với thụ thể ET_B (K_i = 38 – 730 nM). Bosentan là chất đối kháng đặc hiệu với thụ thể ET và không gắn với các thụ thể khác.

15. Đặc tính dược động học

Dược động học của bosentan chủ yếu được ghi nhận trên đối tượng khỏe mạnh. Dữ liệu hạn chế cho thấy nồng độ bosentan ở bệnh nhân mắc PAH cao khoảng 2 lần so với người khỏe mạnh.

Ở người khỏe mạnh, dược động học của bosentan phụ thuộc vào thời gian và liều dùng. Độ thanh thải và thể tích phân bố giảm khi tăng liều tiêm tĩnh mạch và tăng sau đó theo thời gian. Sau khi uống, nồng độ toàn thân tỉ lệ thuận với liều lên tới 500 mg. Ở liều uống cao hơn, Cmax và AUC tăng ít hơn so với liều tương ứng.

Hấp thu

Ở người khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối của bosentan xấp xỉ 50% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ tối đa trong huyết tương Cmax đạt được trong vòng 3 – 5 giờ.

Phân bố

Bosentan liên kết mạnh (> 98%) với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Bosentan không xâm nhập vào hồng cầu. Thể tích phân bố (V_{ss}) khoảng 18 L được xác định sau khi tiêm tĩnh mạch liều 250 mg.

Sinh chuyển hóa và thải trừ

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

Khi dùng nhiều liều, nồng độ bosentan trong huyết tương giảm dần 50 – 65% so với nồng độ đo được sau khi dùng liều đơn. Sự giảm này có thể do tự cảm ứng của các enzym chuyển hóa ở gan. Đạt trạng thái ổn định trong vòng 3 – 5 ngày.

Bosentan được thải trừ qua đường mật sau quá trình chuyển hóa ở gan bởi cytochrome P450 isoenzym CYP2C9 và CYP3A4. Dưới 3% của liều uống xuất hiện trong nước tiểu.

Bosentan tạo thành 3 chất chuyển hóa và chỉ 1 trong 3 chất chuyển hóa này có hoạt tính dược lý. Chất chuyển hóa này chủ yếu được bài tiết dưới dạng không biến đổi qua mật. Ở bệnh nhân trưởng thành, nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính cao hơn so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân có bằng chứng về tình trạng ứ mật, nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính có thể tăng lên.

Bosentan là chất cảm ứng CYP2C9 và CYP3A4 và có thể cảm ứng cả CYP2C19 và P-glycoprotein. Bosentan ức chế bơm xuất muối mật trong nuôi cấy tế bào gan trong *in vitro*.

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

Các đối tượng đặc biệt

Dựa trên phạm vi nghiên cứu của từng biến số, dược động học của bosentan không bị ảnh hưởng bởi giới tính, trọng lượng cơ thể, chủng tộc hoặc tuổi tác ở người trưởng thành.

Trẻ em

Dược động học đã được nghiên cứu ở bệnh nhi trong 4 nghiên cứu lâm sàng (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 và FUTURE-4). Do dữ liệu còn hạn chế ở trẻ em dưới 2 tuổi nên dược động học vẫn chưa được mô tả rõ ràng ở nhóm tuổi này.

Nghiên cứu AC-052-356 (BREATHE-3) đã đánh giá dược động học của việc uống đơn liều hoặc đa liều của viên bao phim bosentan ở 19 trẻ em từ 3 – 5 tuổi mắc PAH được dùng thuốc này 2 mg/kg x 2 lần/ngày. Trong nghiên cứu này, nồng độ bosentan giảm dần theo thời gian phù hợp với đặc tính tự cảm ứng đã biết của bosentan. Giá trị AUC (CV%) trung bình của bosentan ở bệnh nhi được điều trị với liều 31,25, 62,5 hoặc 125 mg x 2 lần/ngày lần lượt là 3496 (49), 5428 (79), và 6124 (27) ng.h/mL và thấp hơn giá trị 8149 (47) ng.h/mL ở bệnh nhân trưởng thành mắc PAH dùng 125 mg x 2 lần/ngày. Ở trạng thái ổn định, nồng độ toàn thân ở bệnh nhi nặng 10 – 20 kg, 20 – 40 kg và > 40 kg lần lượt là 43%, 67% và 75% so với nồng độ toàn thân ở người trưởng thành.

Trong nghiên cứu AC-052-365 (FUTURE-1), viên nén phân tán được dùng cho 36 trẻ mắc PAH từ 2 – 11 tuổi. Tỷ lệ khi nồng độ bosentan ở trạng thái ổn định và AUC không tương tự nhau khi dùng liều 2 mg/kg và 4 mg/kg (AUC_t : 3577 ng.h/mL và 3371 ng.h/mL tương ứng với liều 2 mg/kg x 2 lần/ngày và 4 mg/kg x 2 lần/ngày). Nồng độ trung bình bosentan ở những bệnh nhi này bằng khoảng một nửa nồng độ ở bệnh nhân trưởng thành ở liều duy trì 125 mg x 2 lần/ngày nhưng cho thấy sự tương đương với nồng độ ở người trưởng thành.

Trong nghiên cứu AC-052-373 (FUTURE-3), sử dụng viên nén phân tán, nồng độ ở bệnh nhân được điều trị với liều 2 mg/kg x 2 lần/ngày tương đương với nồng độ trong nghiên cứu FUTURE-1. Trong toàn bộ dân số ($n = 31$), khi dùng 2 mg/kg x 2 lần/ngày thì nồng độ hàng ngày là 8535 ng.h/mL; AUC_t là 4268 ng.h/mL (CV: 61%). Ở bệnh nhân từ 3 tháng đến 2 tuổi, nồng độ hàng ngày là 7879 ng.h/mL; AUC_t là 3939 ng.h/mL (CV: 72%). Ở bệnh nhân từ 3 tháng đến 1 tuổi ($n = 2$), AUC_t là 5914 ng.h/mL (CV: 85%) và ở bệnh nhân từ 1 đến 2 tuổi ($n = 7$), AUC_t là 3507 ng.h/mL (CV: 70%). Ở những bệnh nhân trên 2 tuổi ($n = 22$), nồng độ hàng ngày là 8820 ng.h/mL; AUC_t là 4410 ng.h/mL (CV: 58%). Liều bosentan 2 mg/kg x 3 lần/ngày không làm tăng nồng độ, nồng độ hàng ngày là 7275 ng.h/mL (CV: 83%, $n = 27$).

Dựa trên những phát hiện trong nghiên cứu BREATHE-3, FUTURE-1 và FUTURE-3, có thể nồng độ bosentan đạt đến mức ổn định ở bệnh nhi ở liều thấp hơn so với người lớn và khi dùng ở liều cao hơn 2 mg/kg x 2 lần/ngày (4 mg/kg x 2 lần/ngày hoặc 2 mg/kg 3 lần/ngày) nồng độ thuốc ở bệnh nhi sẽ không cao hơn.

Trong nghiên cứu AC-052-391 (FUTURE-4) được tiến hành ở trẻ sơ sinh, nồng độ bosentan tăng chậm và liên tục trong khoảng thời gian mới dùng thuốc, có nồng độ thấp (AUC_{0-12} trong máu toàn phần: 164 ng.h/mL, $n = 11$). Ở trạng thái ổn định, AUC_t là 6165 ng.h/mL (CV: 133%, $n = 7$), tương tự nồng độ quan sát thấy ở bệnh nhân PAH trưởng thành dùng 125 mg x 2 lần/ngày có tỷ lệ phân bố trong máu/huyết tương là 0,6.

Chưa rõ những phát hiện này có liên quan đến độc tính trên gan hay không. Giới tính bệnh nhân và việc sử dụng đồng thời eprostenoil tiêm tĩnh mạch không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của bosentan.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ (Child-Pugh loại A), không quan sát thấy những thay đổi liên quan về dược động học. AUC ở trạng thái ổn định của bosentan cao hơn 9% và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính Ro 48-5033 cao hơn 33% ở bệnh nhân suy gan nhẹ so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Người có chức năng gan bị suy giảm mức độ trung bình (Child-Pugh loại B) và dược động học của bosentan cùng với chất chuyển hóa chính Ro 48-5033 đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu bao gồm 5 bệnh nhân PAH liên quan đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa và suy gan Child-Pugh loại B, và 3 bệnh nhân PAH do nguyên nhân khác có chức năng gan bình thường. Ở bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại B, AUC trung bình (95% CI) ở trạng thái ổn định của bosentan là 360 (212 – 613) ng.h/mL, tức là cao hơn 4,7 lần AUC (95% CI) của chất chuyển hóa có hoạt tính Ro 48-5033 là 106 (58,4 – 192) ng.h/mL và cao hơn 12,4 lần so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường (AUC trung bình [95% CI] bosentan: 76,1 [9,07 – 638] ng.h/mL; AUC trung bình [95% CI] Ro 48-5033: 8,57 [1,28 – 57,2] ng.h/mL). Mặc dù số lượng bệnh nhân hạn chế và độ biến thiên cao, nhưng dữ liệu này cho thấy sự gia tăng rõ rệt nồng độ bosentan và chất chuyển hóa có hoạt tính Ro 48-5033 ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh loại B).

Dược động học của bosentan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan Child-Pugh loại C. Bosentan chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng, tức là Child-Pugh loại B hoặc loại C.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 15 – 30 mL/phút), nồng độ bosentan trong huyết tương giảm khoảng 10%. Nồng độ chất chuyển hóa bosentan trong huyết tương tăng khoảng 2 lần ở những bệnh nhân này so với người có chức năng thận bình thường. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Dựa trên các đặc tính hóa lý và khả năng gắn kết cao với protein, bosentan được cho là sẽ không thể loại bỏ khỏi tuần hoàn bằng thẩm phân.

16. Quy cách đóng gói

Bosentan STELLA 62.5 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai x 90 viên.

Bosentan STELLA 125 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai x 90 viên.

Hộp 1 chai x 120 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

P1010825

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Ngọc Liễu