

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ESTISENTAN 62.5

Viên nén bao phim bosentan 62.5 mg

ESTISENTAN 125

Viên nén bao phim bosentan 125 mg



CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

ESTISENTAN 62.5

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

Bosentan monohydrat tương đương với bosentan 62,5 mg.

Tá dược:

Cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat (type A), povidon, magnesi stearat, opadry yellow 03K520010 (bao gồm: hypromellose, triacetin, talc, titani dioxiđ, sắt oxit đỏ và sắt oxit vàng).

ESTISENTAN 125

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

Bosentan monohydrat tương đương với bosentan 125 mg.

Tá dược:

Cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat (type A), povidon, magnesi stearat, opadry yellow 03K520010 (bao gồm: hypromellose, triacetin, talc, titani dioxiđ, sắt oxit đỏ và sắt oxit vàng).

DẠNG BÀO CHẾ

ESTISENTAN 62.5

Viên nén bao phim màu trắng cam, hình tròn, hai mặt lõm, được dập “62.5” ở một mặt.

ESTISENTAN 125

Viên nén bao phim màu trắng cam, hình ovan, hai mặt lõm, được dập “125” ở một mặt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng áp lực động mạch phổi (PAH) để cải thiện khả năng vận động và triệu chứng ở bệnh nhân theo phân nhóm III của WHO. Tác dụng đã được thể hiện trong các trường hợp sau:

- Tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát (vô căn và có thể di truyền)
- Tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát đến xơ cứng bì mà không có dấu hiệu của bệnh phổi kẽ

- Tăng huyết áp động mạch phổi có liên quan đến luồng thông chủ phổi bẩm sinh và sinh lý học của hội chứng Eisenmenger
- Một số cải thiện cũng được thể hiện ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi nhóm II WHO (xem phần Dược lực học).
- Bosentan cũng được chỉ định để giảm số lượng vết loét chi mới trên bệnh nhân xơ cứng động mạch hệ thống có loét chi (xem phần Dược lực học).

CÁCH DÙNG, LIỀU LƯỢNG

Liều dùng:

Tăng huyết áp động mạch phổi

Điều trị chỉ nên được bắt đầu và theo dõi bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị PAH.

Người lớn

Ở bệnh nhân người lớn, điều trị bosentan nên được bắt đầu với liều 62,5 mg hai lần mỗi ngày trong 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg hai lần mỗi ngày. Các khuyến nghị tương tự áp dụng cho tái điều trị bosentan sau khi ngưng điều trị (xem phần Thận trọng).

Trẻ em

Dữ liệu dược động học ở trẻ em cho thấy nồng độ bosentan trong huyết tương ở trẻ PAH từ 1 tuổi đến 15 tuổi thấp hơn trung bình ở bệnh nhân người lớn và không tăng khi tăng liều bosentan trên 2 mg/kg thể trọng hoặc bằng cách tăng tần suất liều từ hai lần mỗi ngày đến ba lần mỗi ngày (xem phần Dược động học). Tăng liều hoặc tần suất liều có thể sẽ không mang đến lợi ích lâm sàng bổ sung nào.

Dựa trên các kết quả dược động học này, khi điều trị 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 có tăng huyết áp phổi dai dẳng của sơ sinh (PPHN), lợi ích của bosentan chưa được chứng minh trong điều trị. Không có đề xuất về liệu pháp có thể được thực hiện trong trường hợp này (xem phần Dược lực học và Dược động học).

Điều trị trong trường hợp suy giảm lâm sàng của PAH

Trong trường hợp suy giảm lâm sàng (ví dụ, giảm quãng đường thử nghiệm đi bộ 6 phút ít nhất 10% so với giá trị đo được trước khi điều trị) mặc dù đã điều trị bosentan ít nhất 8 tuần (liều mục tiêu ít nhất 4 tuần), thì liệu pháp thay thế nên được xem xét. Tuy nhiên, một số bệnh nhân cho thấy không có phản ứng sau 8 tuần điều trị với bosentan có thể có đáp ứng khả quan sau khi điều trị thêm 4 đến 8 tuần.

Trong trường hợp suy giảm lâm sàng trở mặc dù điều trị bằng bosentan (tức là sau vài tháng điều trị), việc điều trị nên được đánh giá lại. Một số bệnh nhân không đáp ứng tốt với liều 125 mg hai lần mỗi ngày của bosentan có thể cải thiện khả năng vận động của họ khi liều được tăng lên đến 250 mg hai lần mỗi ngày. Cần thực hiện đánh giá rủi ro/lợi ích cẩn thận, xem xét đến độc tính gan phụ thuộc liều (xem phần Thận trọng và Dược lực học).

Ngưng điều trị

Hiện kinh nghiệm với việc ngưng đột ngột bosentan ở những bệnh nhân bị PAH là rất hạn chế. Không có bằng chứng cho sự hồi phục cấp tính đã được quan sát. Tuy nhiên, để tránh sự xuất hiện có thể có của suy giảm lâm sàng có hại do hiệu ứng phục hồi tiềm năng, nên giảm liều dần dần (giảm một nửa liều trong 3 đến 7 ngày). Khuyến khích tăng cường giám sát trong thời gian ngưng thuốc. Nếu quyết định ngưng điều trị bosentan nên thực hiện rút thuốc dần dần trong khi một liệu pháp thay thế được áp dụng.

Xơ cứng động mạch hệ thống có loét chi

Điều trị chỉ nên được bắt đầu và theo dõi bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị xơ cứng động mạch hệ thống.

Người lớn

Điều trị bosentan nên được bắt đầu với liều 62,5 mg hai lần mỗi ngày trong 4 tuần và sau đó tăng lên liều duy trì 125 mg hai lần mỗi ngày. Các khuyến nghị tương tự áp dụng cho việc điều trị lại bosentan sau khi ngừng điều trị (xem phần Thận trọng).

Kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát trong chỉ thị này được giới hạn trong 6 tháng (xem phần Dược lực học).

Đáp ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị và việc điều trị liên tục nên được đánh giá lại thường xuyên. Cần thực hiện đánh giá rủi ro/lợi ích cẩn thận, xem xét tính độc gan của bosentan.

Trẻ em

Không có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi. Dữ liệu dược động học của bosentan ở trẻ nhỏ mắc bệnh này là không có.

Dân số đặc biệt

Suy gan

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

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang lọc máu.

Người cao tuổi

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

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Viên nên phải được uống vào buổi sáng và buổi tối, có hoặc không có thức ăn. Cần nuốt thuốc với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bosentan hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan vừa đến nặng (Child Pugh nhóm B hoặc C xem phần "Dược động học").

Aminotransferase gan tăng trước khi điều trị, ví dụ như aspartate aminotransferase (AST) và/hoặc alanine aminotransferase (ALT) cao trên ba lần giá trị tối đa (xem phần "Cảnh báo").

Sử dụng đồng thời với cyclosporin A.

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hiệu quả của Tracleer chưa được xác định ở những bệnh nhân bị PAH nặng. Thay đổi sang một liệu pháp khác được khuyến cáo ở giai đoạn nặng của bệnh (ví dụ, epoprostenol) nên được xem xét nếu tình trạng lâm sàng xấu đi.

Đánh giá nguy cơ-lợi ích của bosentan chưa được thực hiện trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân mức độ nghiêm trọng tương ứng với độ I thang độ của WHO.

Điều trị bằng bosentan chỉ nên bắt đầu khi áp lực tâm trương động mạch trên 85mmHg.

Điều trị bằng bosentan không có tác dụng trên vết loét chi sẵn có.

Chức năng gan

Tăng aminotransferase gan (aspartat và/hoặc alanine aminotransferase; AST và/hoặc ALT) do bosentan phụ thuộc liều. Thay đổi của các enzym gan thông thường xuất hiện trong 26 tuần đầu điều trị ("xem phần *Tác dụng ngoại ý*"), mặc dù sau đó không xuất hiện. Tăng giá trị các enzym gan thường từ từ và không có triệu chứng. Aminotransferase có thể giảm dần khi tiếp tục điều trị bằng liều duy trì bosentan hoặc sau khi giảm liều. Tuy nhiên, có thể cần dừng thuốc. Trong số ít trường hợp, có xơ gan hoặc suy gan được báo cáo sau khi đưa thuốc ra lưu hành trên thị trường. Cơ chế của tác dụng không mong muốn này chưa được biết rõ. Sự tăng aminotransferase có thể liên quan một phần đến việc ức chế cạnh tranh thải trừ muối mật từ tế bào gan. Tuy nhiên, một cơ chế khác cũng chưa được chứng minh rõ ràng có thể liên quan đến việc suy giảm chức năng gan tiến triển. Không loại trừ khả năng tế bào gan bị phân hủy do tích tụ bosentan - có thể dẫn đến suy gan nghiêm trọng - hoặc do một cơ chế miễn dịch. Nguy cơ suy giảm chức năng gan có thể tăng nếu bosentan được điều trị đồng thời với thuốc ức chế bơm muối mật (BSEP), như rifampicin, glibenclamid và cyclosporin A (xem phần *Chống chỉ định* và *Tương tác*). Tuy nhiên, các dữ liệu về vấn đề này còn hạn chế.

Giá trị aminotransferase phải được đo trước điều trị và hàng tháng trong suốt quá trình điều trị bằng bosentan. Thêm nữa, cần phải đo giá trị aminotransferase gan 2 tuần một lần mỗi khi tăng liều.

Các khuyến cáo khi có tăng giá trị ALT/AST.

Khuyến cáo điều trị và kiểm soát

ALT/AST > 3 và ≤ 5 lần giá trị bình thường tối đa (UNV): Kiểm tra đo lại kết quả. Nếu vẫn khẳng định kết quả cũ, cần giảm liều hàng ngày hoặc dừng dùng thuốc và kiểm tra giá trị aminotransferase tối thiểu 2 lần/tuần. Khi giá trị aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, có thể bắt đầu tiếp tục điều trị bằng bosentan theo hướng dẫn dưới.

ALT/AST > 5 và ≤ 8 giá trị bình thường tối đa: Kiểm tra đo lại kết quả. Nếu vẫn khẳng định kết quả cũ, cần giảm liều hàng ngày hoặc dừng dùng thuốc và kiểm tra giá trị aminotransferase tối thiểu 2 lần/tuần. Khi giá trị aminotransferase trở lại mức trước khi điều trị, có thể bắt đầu tiếp tục điều trị bằng bosentan theo hướng dẫn dưới.

ALT/AST > 8 lần giá trị bình thường tối đa: Phải dừng thuốc. Không điều trị lại.

Nếu biểu hiện các triệu chứng liên quan đến suy giảm chức năng gan, ví dụ như nôn, buồn nôn, sốt, đau dạ dày, vàng da, mệt bất thường, triệu chứng giống cúm (đau khớp xương, đau cơ, sốt), cần dừng điều trị. Không xem xét việc tiếp tục điều trị lại bằng bosentan.

Tiếp tục điều trị: Tiếp tục điều trị chỉ được xem xét khi xác định lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ có thể có 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 phần *"Chế độ liều và cách dùng"*. Sau khi bắt đầu điều trị lại, cần kiểm soát mức aminotransferase trong vòng 3 ngày đầu, sau 2 tuần và sau đó theo khuyến cáo ở phần trên.

Nồng độ hemoglobin: Nồng độ hemoglobin giảm có phụ thuộc vào liều điều trị bosentan (xem phần *Tác dụng ngoại ý*). Việc giảm nồng độ hemoglobin không tiến triển mà ổn định trong vòng 4-12 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị trong nghiên cứu có kiểm soát dùng giả được. Các trường hợp thiếu máu cần truyền erythrocyt được báo cáo trong giai đoạn hậu marketing (xem phần *Tác dụng ngoại ý*). Khuyến cáo nên kiểm tra nồng độ hemoglobin trước khi bắt đầu điều trị, hàng tháng trong 4 tháng đầu và sau đó 3 tháng một lần. Nếu nồng độ hemoglobin giảm trên lâm sàng, cần đánh giá và xác định nguyên nhân và có biện pháp điều trị thích hợp. Các bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống đông máu đường uống khuyến cáo cần giám sát chặt

chế giá trị INR, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều (xem phần "*Tương tác, warfarin*").
Thiếu máu hồng cầu liềm: Có báo cáo hậu marketing có liên quan đến việc tăng thiếu máu hồng cầu liềm ở bệnh nhân có bệnh hồng cầu liềm trước khi điều trị.
Sử dụng trên bệnh nhân tắc nghẽn mạch phổi (Pulmonary veno-occlusive disease – PVOD): Có các nghiên cứu về trường hợp phù phổi khi điều trị bằng các thuốc giãn mạch (chủ yếu là các prostacyclins) trên bệnh nhân tắc nghẽn mạch phổi. Trong nguyên nhân này, nếu triệu chứng phù phổi tiến triển trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi (PAH) sau điều trị bằng bosentan, cần xem xét việc liên quan đến bệnh tắc nghẽn mạch. Có các nghiên cứu hậu marketing về phù phổi trên bệnh nhân nghi ngờ có bệnh tắc nghẽn mạch phổi khi điều trị với bosentan.

Sử dụng trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi theo sau suy tim trái: Trong nghiên cứu có kiểm soát dùng placebo trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi, phù mạch và giảm hemoglobin được báo cáo nhưng không làm tăng tỉ lệ nhập viện do tình trạng lâm sàng xấu đi. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân suy tim mạn tính nặng, có tăng số lần nhập viện do ứ dịch sau khi bắt đầu điều trị. Do các bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi thường đồng thời có suy tim trái và ứ dịch được quan sát thấy trên các bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi trong các nghiên cứu có kiểm soát với giả được khi điều trị bằng bosentan, khuyến cáo cần giám sát các triệu chứng ứ nước (ví dụ như tăng cân). Trong trường hợp này, khuyến cáo nên bắt đầu điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc tăng liều thuốc lợi tiểu. Các bệnh nhân có triệu chứng ứ nước cần được điều trị với thuốc lợi tiểu trước khi bắt đầu điều trị bằng bosentan.

Tăng áp lực động mạch phổi trên bệnh nhân nhiễm HIV

Kinh nghiệm sử dụng bosentan trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi và nhiễm HIV đang điều trị bằng thuốc kháng virus còn hạn chế. Một nghiên cứu về tương tác thuốc giữa bosentan và lopinavir+ritonavir trên người khỏe cho thấy có tăng nồng độ bosentan, xem phần "*Tương tác*".

Khi điều trị bằng bosentan được bắt đầu ở những bệnh nhân cần các thuốc ức chế protease kiểu ritonavir, khả năng dung nạp của bệnh nhân sẽ được theo dõi chặt chẽ với sự chú ý đặc biệt, vào đầu giai đoạn khởi đầu, có nguy cơ hạ huyết áp và cần xét nghiệm chức năng gan. Nguy cơ nhiễm độc gan và các tác dụng phụ về huyết học tăng lên không thể loại trừ khi sử dụng bosentan kết hợp với các sản phẩm thuốc kháng virus. Do khả năng tương tác liên quan đến tác dụng của bosentan trên CYP450 (xem phần *Tương tác*), có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị kháng virus, những bệnh nhân này cũng cần được theo dõi cẩn thận về nhiễm HIV.

Tăng huyết áp phổi thứ phát với bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD)

Tính an toàn và khả năng dung nạp của bosentan đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần không kiểm soát được ở 11 bệnh nhân tăng huyết áp phổi thứ phát và COPD nặng (giai đoạn III của phân loại GOLD).

Sự gia tăng trong lọc máu bằng oxy và giảm độ bão hòa oxy đã được quan sát thấy, và các tác dụng phụ thường gặp nhất là khó thở, và xử lý bằng việc ngưng bosentan.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác

Sử dụng đồng thời bosentan và cyclosporin A là chống chỉ định.

Sử dụng đồng thời bosentan với glibenclamid, fluconazol và rifampicin không được khuyến khích sử dụng.

Để biết thêm chi tiết, vui lòng tham khảo mục *Tương tác*

Dùng đồng thời cả thuốc ức chế CYP3A4 và chất ức chế CYP2C9 với bosentan nên tránh.

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

Phụ nữ có thai:

Độc tính trên sinh sản được phát hiện trên các thử nghiệm trên động vật (về tác động gây quái thai và độc trên phôi). Chỉ có một vài báo cáo sau khi lưu hành về việc sử dụng bosentan trên phụ nữ có thai. Bosentan chống chỉ định trên phụ nữ có thai (xem phần "Chống chỉ định").

Phụ nữ có khả năng mang thai

Bosentan có thể được sử dụng trên bệnh nhân trong độ tuổi sinh đẻ nếu test thử thai âm tính trước khi bắt đầu điều trị và bệnh nhân được phổ biến về các biện pháp tránh thai tin cậy và phải sử dụng các biện pháp tránh thai tin cậy. Bệnh nhân và bác sĩ kê đơn cần được thông báo là bosentan có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng hormon do có tương tác được động học (xem phần "Tương tác"). Vì lý do này, phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ không nên sử dụng các biện pháp tránh thai dùng hormon (đường uống, tiêm bắp, tiêm dưới da, viên đặt âm đạo và các dạng cấy dưới da khác) như một biện pháp tránh thai duy nhất mà phải dùng thêm hoặc thay thế bằng một biện pháp tránh thai tin cậy khác (như dùng bao cao su cho nữ, màng chắn, vòng tránh thai, bao cao su cho nam). Cần tham vấn bác sĩ phụ khoa khi có bất cứ nghi ngờ nào về các biện pháp tránh thai áp dụng cho từng bệnh nhân. Các biện pháp tránh thai cần tiếp tục trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị với bosentan.

Do khả năng thất bại khi tránh thai bằng hormon khi điều trị với bosentan và có nguy cơ tình trạng tăng áp lực mạch phổi nghiêm trọng trong thai kỳ, khuyến cáo cần kiểm tra có thai hay không để đảm bảo phát hiện càng sớm càng tốt nếu có thai. Phụ nữ mang thai trong giai đoạn điều trị với bosentan cần được thông báo nguy cơ có thể có cho thai nhi.

Phụ nữ đang cho con bú:

Việc bosentan có thể qua được sữa mẹ hay không chưa được biết. Người mẹ đang nuôi con bằng sữa mẹ điều trị bằng bosentan cần được cai sữa cho em bé.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy các tác dụng trên tinh hoàn. Trong một nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của bosentan lên chức năng tinh hoàn ở bệnh nhân PAH ở nam giới, 8 trong số 24 bệnh nhân cho thấy nồng độ tinh trùng giảm ít nhất là 42% sau 3 hoặc 6 tháng điều trị bằng bosentan. Dựa trên những phát hiện này và dữ liệu tiền lâm sàng, không thể bị loại trừ rằng bosentan có thể có tác động bất lợi đối với sự sinh tinh ở nam giới. Ở trẻ em nam, không thể loại trừ tác động lâu dài đến khả năng sinh sản sau khi điều trị với bosentan.

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

Không có nghiên cứu cụ thể nào được tiến hành để đánh giá hiệu quả trực tiếp của bosentan đối với khả năng lái xe và sử dụng 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 sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Bosentan là chất cảm ứng cytochrome P450 isoenzym CYP2C9 và CYP3A4. Các dữ liệu *in vitro* cho thấy CYP2C19 bị cảm ứng. Kết quả là nồng độ các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này trong máu cũng bị giảm khi điều trị đồng thời với Bosentan. Cần xem xét khả năng tác dụng của các thuốc bị chuyển hóa bởi các isoenzym này có thể thay đổi. Liều dùng các thuốc này có thể phải được điều chỉnh khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị với bosentan hoặc khi thay đổi liều.

Bosentan chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4. Nếu các isoenzyme này bị ức chế, nồng độ bosentan trong huyết tương có thể tăng (xem ketoconazol). Sự ảnh hưởng của các chất ức chế

CYP2C9 đến nồng độ bosentan chưa được nghiên cứu. Cần thận trọng khi phối hợp các thuốc dạng này.

Fluconazol và các chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4: các thuốc này một phần nào đó nên có thể làm tăng đáng kể nồng độ bosentan trong huyết tương. Không khuyến cáo kết hợp này. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các chất có khả năng ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, itraconazol và ritonavir) và chất ức chế CYP2C9 (như voriconazol) với bosentan.

Cyclosporin A: Chống chỉ định điều trị đồng thời bosentan và cyclosporin A. Sau khi điều trị đồng thời, nồng độ bosentan thấp nhất lớn gấp 30 lần so với khi điều trị bosentan một mình. Tại trạng thái cân bằng, nồng độ bosentan trong huyết tương lớn gấp 3-4 lần so với nồng độ bosentan khi điều trị một mình. Cơ chế của sự tương tác này rất có thể là sự ức chế sự hấp thu protein qua trung gian vận chuyển của bosentan vào tế bào gan bởi cyclosporin. Nồng độ trong máu của cyclosporine A (cơ chất CYP3A4) giảm khoảng 50%. Điều này rất có thể là do cảm ứng CYP3A4 bởi bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: Điều trị đồng thời tacrolimus hoặc sirolimus và bosentan trên người chưa được nghiên cứu. Tương tự như điều trị đồng thời với cyclosporin A, điều trị đồng thời với tacrolimus hoặc sirolimus có thể làm dẫn đến việc tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Điều trị đồng thời với bosentan có thể làm giảm nồng độ tacrolimus hoặc sirolimus trong huyết tương. Vì lý do này, không khuyến cáo điều trị đồng thời bosentan với tacrolimus hoặc sirolimus. Bệnh nhân bắt buộc phải kết hợp điều trị như vậy phải được theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn của bosentan và nồng độ tacrolimus hoặc sirolimus trong huyết tương.

Glibenclamid: Điều trị đồng thời bosentan 125 mg 2 lần một ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ glibenclamid trong huyết tương (một chất nền CYP3A4) tới 40%, có thể làm giảm tác dụng hạ đường huyết đáng kể. Nồng độ bosentan trong huyết tương giảm tới 29%. Hơn nữa, tỉ lệ bệnh nhân tăng aminotransferase cũng tăng trên những bệnh nhân này. Cả glibenclamid và bosentan ức chế bơm xuất muối mật, điều này có thể giải thích việc tăng nồng độ các aminotransferase. Do vậy, không nên sử dụng phối hợp này (xem phần "Chống chỉ định"). Không có số liệu tương tác với các sulfonylurea khác.

Rifampicin: Đồng phối hợp với 9 đối tượng khỏe mạnh trong 7 ngày của bosentan 125 mg hai lần mỗi ngày với rifampicin, một chất ức chế mạnh CYP2C9 và CYP3A4, làm giảm nồng độ trong huyết tương của bosentan 58%, và hiện tượng giảm này có thể đạt được gần 90% trong một trường hợp cụ thể. Kết quả là, giảm tác dụng đáng kể của bosentan được dự kiến khi đồng phối hợp với rifampicin. Sử dụng đồng thời rifampicin và bosentan không được khuyến dùng. Dữ liệu về các chất cảm ứng CYP3A4 khác, ví dụ: carbamazepin, phenobarbital, phenytoin và St. John's wort không đầy đủ, nhưng việc sử dụng đồng thời của các thuốc này được dự kiến sẽ làm giảm phơi nhiễm toàn thân với bosentan. Không thể loại trừ làm giảm đáng kể hiệu quả về mặt lâm sàng.

Lopinavir+Ritonavir: Điều trị đồng thời bosentan 125 mg hai lần một ngày và lopinavir+ritonavir 400+100 mg hai lần một ngày trong 9,5 ngày trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy tại ngày điều trị thứ 4, nồng độ bosentan trong huyết tương tăng cao gấp khoảng 48 lần so với nồng độ bosentan huyết tương trên người điều trị bằng bosentan một mình. Ở ngày thứ 9, nồng độ bosentan trong huyết tương gấp khoảng 5 lần nồng độ bosentan trong huyết tương khi điều trị bosentan một mình. Ức chế bởi ritonavir qua tái hấp thu qua protein trung gian vận chuyển vào tế bào gan và CYP3A4, do đó làm giảm độ thanh thải của bosentan, rất có thể gây ra sự tương tác này. Khi dùng đồng thời với lopinavir + ritonavir, hoặc

các thuốc ức chế protease tăng cường ritonavir khác, nên theo dõi khả năng dung nạp của bệnh nhân đối với bosentan.

Sau khi phối hợp bosentan trong 9,5 ngày, phơi nhiễm trong huyết tương với lopinavir và ritonavir giảm xuống mức không đáng kể về mặt lâm sàng (tương ứng khoảng 14% và 17%). Tuy nhiên, sự cảm ứng đầy đủ của bosentan có thể chưa đạt được và không thể loại trừ sự suy giảm của các chất ức chế protease. Nên theo dõi thích hợp việc điều trị HIV. Các hiệu ứng tương tự được dự kiến với các thuốc ức chế protease ritonavir khác.

Các thuốc kháng retrovirus khác: Không có khuyến nghị cụ thể nào đối với các thuốc kháng retrovirus khác do thiếu dữ liệu. Do nhiễm độc gan đã được lưu ý với nevirapin, có thể làm tăng độc tính gan của bosentan, sự kết hợp này không được khuyến cáo sử dụng.

Các thuốc tránh thai dạng hormon: Điều trị đồng thời bosentan 125 mg x 2 lần một ngày trong 7 ngày cùng với một thuốc tránh thai dạng uống (chứa norethisteron 1 mg và ethinyloestradiol 35 mcg) làm giảm AUC của norethisteron 14% và AUC của ethinyloestradiol 31%. Tuy nhiên, AUC của norethisteron và ethinyloestradiol giảm lần lượt tới 56% và 66% trên người tình nguyện nữ riêng lẻ. Do vậy, dùng một mình thuốc tránh thai dạng hormon, không phụ thuộc với đường dùng thuốc (ví dụ như đường uống, tiêm bắp, tiêm dưới da, đặt âm đạo và các dạng cấy dưới da) không được xem là biện pháp tránh thai tin cậy.

Warfarin: Sử dụng đồng thời bosentan (500 mg, hai lần một ngày) dẫn đến giảm nồng độ S-warfarin và R-warfarin (chất nền của CYP2C9) là 29% và 38% tương ứng. Trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi mạn tính điều trị bằng warfarin, dùng bosentan 125 mg hai lần một ngày không cho thấy có tác dụng trên lâm sàng liên quan đến thời gian prothrombin/INR hoặc liều warfarin (so với ban đầu với kết thúc nghiên cứu lâm sàng). Ngoài ra, tần suất thay đổi liều warfarin trong các nghiên cứu đo những thay đổi về INR hoặc do các tác dụng phụ tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng bosentan và giả dược. Không cần thiết phải điều chỉnh liều warfarin hoặc thuốc chống đông máu tương tự khi bắt đầu điều trị bằng bosentan. Tuy nhiên, khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ giá trị INR, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

Simvastatin: Điều trị đồng thời bosentan 125 mg 2 lần một ngày trong 5 ngày làm giảm nồng độ simvastatin (một chất nền CYP3A4) trong huyết tương và chất chuyển hóa beta-hydroxyacid có hoạt tính tương ứng là 34% và 46%. Nồng độ của bosentan trong huyết tương không bị ảnh hưởng khi điều trị đồng thời với simvastatin. Cần xem xét việc theo dõi nồng độ cholesterol để điều chỉnh liều simvastatin.

Ketoconazol: Điều trị đồng thời bosentan 62,5 mg hai lần một ngày trong 6 ngày và ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, có thể 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*, các chất ức chế CYP3A4 khác (như itraconazol và ritonavir) có thể gây tác dụng tương tự làm tăng nồng độ bosentan trong huyết tương. Tuy nhiên, nguy cơ này tồn tại trên bệnh nhân có chất chuyển hóa CYP2C9 kém và các bệnh nhân điều trị đồng thời với chất ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng hơn nữa nồng độ bosentan, điều này có thể dẫn đến các tác dụng phụ nguy hiểm.

Epoprostenol: Dữ liệu hạn chế từ nghiên cứu (C-052-356 [BREATHE-3]) là một nghiên cứu có kiểm soát, ngẫu nhiên. 10 bệnh nhân trẻ em được điều trị với sự kết hợp của bosentan và epoprostenol chỉ ra rằng sau khi dùng liều đơn và đa liều, các giá trị C_{max} và AUC của bosentan là tương tự ở những bệnh nhân có hoặc không truyền liên tục epoprostenol.

Sildenafil: Điều trị đồng thời bosentan 125 mg 2 lần một ngày và sildenafil 80 mg 3 lần một ngày làm giảm diện tích dưới đường cong AUC của sildenafil 63% và làm tăng AUC của bosentan tới 50%. Phối hợp được dung nạp tốt. Không cần thiết phải điều chỉnh liều bosentan.

Tadalafil: Bosentan (125 mg hai lần mỗi ngày) làm giảm sự phơi nhiễm toàn thân của tadalafil (với liều 40 mg mỗi ngày một lần) đến 42% và C_{max} 27% sau nhiều liều dùng phối hợp. Tadalafil không ảnh hưởng đến phơi nhiễm (AUC và C_{max}) của bosentan hoặc các chất chuyển hóa của nó.

Digoxin: Điều trị đồng thời bosentan 500 mg 2 lần một ngày trong 7 ngày có thể làm giảm diện tích dưới đường cong - AUC của digoxin 12%, nồng độ cực đại C_{max} 9% và nồng độ cực tiểu C_{min} 23%. Tác dụng này có thể liên quan đến việc giảm P-glycoprotein. Tương tác này hầu như không có giá trị trên lâm sàng.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ thực hiện trên người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trên hai mươi thử nghiệm giả được có kiểm soát được tiến hành trên các chỉ định điều trị, tổng số 2486 bệnh nhân được điều trị bằng bosentan, ở liều từ 100-2000 mg một ngày và 1838 bệnh nhân điều trị bằng giả được. Khoảng thời gian điều trị trung bình là 45 tuần. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (xảy ra trên ít nhất 1% bệnh nhân dùng bosentan và với tần suất ít nhất trên 0,5% đối với nhóm dùng giả được bao gồm: đau đầu (11,5% so với 9,8%), phù mạch/giữ nước (13,2% so với 10,9%), chức năng gan bất thường (99,9% so với 4,6%) và thiếu máu/giảm hemoglobin (9,9% so với 4,9%).

Tác dụng không mong muốn được phân hạng theo tần suất sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$); rất hiếm gặp ($< 1/10,000$).

Trong mỗi nhóm tần số, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm độ nghiêm trọng. Không có sự khác biệt về mặt lâm sàng có liên quan trong phản ứng bất lợi đã được quan sát giữa số liệu tổng thể và các chỉ định được phê duyệt.

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết	Thường gặp	Thiếu máu, giảm tiểu cầu
	Không biết	Thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu yếu cầu truyền khối hồng cầu ¹
	Không thường gặp	Giảm tiểu cầu ¹ Giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu ¹
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Phản ứng mẫn cảm (bao gồm mề đay, mẫn ngứa) ²
	Hiếm gặp	Sốc phản vệ và/hoặc phù mạch
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu ³ Bất tỉnh ⁴
Rối loạn mắt	Không biết	Mờ mắt ¹
Rối loạn tim	Thường gặp	Đánh trống ngực ⁴
Rối loạn mạch	Thường gặp	Đò búng mặt Hạ huyết áp ⁴

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Nghẹt mũi
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường gặp	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản Tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp	Xét nghiệm gan bất thường
	Không thường gặp	Viêm gan và/hoặc vàng da liên quan đến tăng aminotransferase
	Hiếm gặp	Xơ gan, suy gan
Rối loạn da và dưới da	Thường gặp	Ban đỏ
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng tại chỗ	Rất thường gặp	Phù, giữ nước ⁵

¹ Tần suất không ước tính được dựa trên các số liệu hiện có.

² Phản ứng mẫn cảm được báo cáo trên 9,9% bệnh nhân dùng bosentan và 9,1% bệnh nhân dùng giả được

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

⁴ Phản ứng loại này có thể liên quan đến các bệnh mắc kèm

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

Trong giai đoạn sau khi lưu hành hiếm trường hợp của xơ gan không rõ nguyên nhân được báo cáo sau khi điều trị kéo dài với bosentan ở những bệnh nhân có nhiều bệnh và điều trị với các sản phẩm thuốc khác. Cũng có những báo cáo hiếm gặp về suy gan. Những trường hợp này cũng có tầm quan trọng của việc tuân thủ nghiêm ngặt lịch trình hàng tháng để theo dõi chức năng gan trong thời gian điều trị bằng bosentan.

Các nghiên cứu không kiểm soát trên bệnh nhi

Các dữ liệu an toàn trong nghiên cứu mở nhãn trên bệnh nhi (n=19, trong khoảng 3-15 tuổi, trung bình là 10 tuổi), uống viên nén bao phim bosentan 2 mg/kg x 2 lần mỗi ngày, trong thời gian 12 tuần tương tự dữ liệu lâm sàng quan sát thấy trong thử nghiệm trung tâm trên bệnh nhân trưởng thành bị tăng áp lực động mạch phổi. Trong nghiên cứu này, phản ứng phụ thường gặp nhất là đỏ bừng mặt (21%), đau đầu và chức năng gan bất thường (mỗi tác dụng phụ 16%). Phân tích gộp các nghiên cứu trên trẻ em không kiểm soát được tiến hành với PAH trên bosentan 32 mg dạng viên thuốc phân tán (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) bao gồm tổng cộng 100 trẻ được điều trị bằng bosentan 2 mg/kg hai lần mỗi ngày (n = 33), 2 mg/kg ba lần mỗi ngày (n = 31), hoặc 4 mg/kg hai lần mỗi ngày (n = 36). Kiểm soát độ tuổi nghiên cứu là sáu bệnh nhân từ 3 tháng đến 1 tuổi, 15 trẻ em từ 1 đến dưới 2 tuổi, và 79 trẻ từ 2 đến 12 tuổi. Thời gian điều trị trung bình là 71,8 tuần (khoảng 0,4-258 tuần).

Hồ sơ an toàn trong phân tích gộp của các nghiên cứu trẻ em không kiểm soát là tương tự như nghiên cứu quan trọng ở những bệnh nhân người lớn bị PAH ngoại trừ nhiễm khuẩn, thường được báo cáo nhiều hơn ở người lớn (69,0% so với 41,3%). Sự khác biệt về tần số nhiễm khuẩn có thể một phần là do phơi nhiễm điều trị trung bình lâu hơn ở bệnh nhân trẻ em (trung bình 71,8 tuần) so với nhóm người lớn (trung bình 17,4 tuần). Các phản ứng phụ thường gặp nhất là nhiễm trùng đường hô hấp trên (25%), tăng huyết áp động mạch phổi (20%), viêm mũi họng (17%), sốt (15%), nôn (13%), viêm phế quản (10%), đau bụng (10%), và tiêu chảy (10%). Không có khác biệt về tần suất xảy ra phản ứng phụ giữa các bệnh nhi trên và dưới 2

tuổi. Các phản ứng phụ bất thường gan và thiếu máu/giảm hemoglobin xảy ra tương ứng trên 9% và 5% bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên với giả được có kiểm soát được tiến hành ở những bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi tồn tại sơ sinh (FUTURE-4), tổng cộng 13 trẻ sơ sinh được điều trị bằng bosentan dạng viên phân tán với liều 2 mg/kg hai lần mỗi ngày (8 bệnh nhân dùng giả được). Các tác dụng phụ thường gặp nhất đối với các bệnh nhân dùng bosentan và dùng giả được, tương ứng, là thiếu máu hoặc giảm hemoglobin (7 trong số 13 bệnh nhân hoặc 54%, và 2 trong số 8 bệnh nhân hoặc 25%), phù toàn thân (3 trong số 13 bệnh nhân hoặc 23%, và 0 trong số 8 bệnh nhân hoặc 0%), và nôn (2 trong số 13 bệnh nhân hoặc 15%, và 0 trong số 8 bệnh nhân hoặc 0%).

Thay đổi các trị số trên gan

Trong chương trình lâm sàng này, tăng aminotransferase ở gan phụ thuộc liều thường xuất hiện trong vòng 26 tuần điều trị, thường phát triển từ từ và chủ yếu là không có triệu chứng. Trong giai đoạn sau lưu hành, xơ gan và suy gan hiếm gặp đã được báo cáo.

Cơ chế của phản ứng phụ này không được rõ. Sự tăng aminotransferase có thể đảo ngược khi tiếp tục điều trị với liều bosentan duy trì nhưng có thể cần tạm dừng.

Trên hai mươi thử nghiệm tích hợp có kiểm soát placebo, aminotransferase gan tăng gấp 3 lần giá trị bình thường tối đa được thấy trên 11,2% bệnh nhân trong nhóm điều trị với bosentan so với 2,4% trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả được. Tăng trên 8 lần giá trị tối đa được thấy trên 3,6% bệnh nhân điều trị bằng bosentan và 0,4% bệnh nhân dùng giả được. Tăng aminotransferase liên quan đến tăng bilirubin (trên 2 lần giá trị tối đa) mà không có bằng chứng về việc tắc mật trên 0,2% (5 bệnh nhân) dùng bosentan và 0,3% (6 bệnh nhân) dùng giả được.

Trong phân tích gộp của nghiên cứu trên 100 nhi khoa trên chứng tăng huyết áp động mạch phổi, aminotransferase gan tăng trên 3 lần giá trị tối đa đã được quan sát thấy trên 2% số bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu FUTURE-4 được tiến hành trên 13 bệnh nhân trẻ sơ sinh tăng áp lực động mạch phổi, không có trường hợp nào aminotransferase gan tăng trên 3 lần giá trị tối đa trong thời gian điều trị, nhưng có một trường hợp viêm gan xảy ra 3 ngày sau khi kết thúc điều trị bosentan.

Thay đổi nồng độ hemoglobin

Trên hai mươi thử nghiệm tích hợp có kiểm soát giả được trên người trưởng thành, giảm nồng độ hemoglobin tới dưới 10g/dL từ mức bình thường được báo cáo 8,0% bệnh nhân điều trị bằng bosentan và 3,9% bệnh nhân điều trị bằng giả được (xem phần "Cảnh báo"). Trong phân tích gộp 100 trẻ PAH từ các nghiên cứu nhi không kiểm soát FUTURE 1/2 và FUTURE 3 /Mở rộng, nồng độ hemoglobin giảm từ ban đầu xuống dưới 10 g / dL được báo cáo ở 10,0% bệnh nhân. Không có trường hợp giảm xuống dưới 8 g / dL.

Trong nghiên cứu FUTURE-4, 6 trong số 13 trẻ sơ sinh được điều trị bằng bosentan với PPHN có giảm hemoglobin từ trong phạm vi tham chiếu lúc ban đầu xuống dưới giới hạn dưới bình thường trong quá trình điều trị.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ

Triệu chứng

Bosentan được điều trị trên người tình nguyện khỏe mạnh với liều đơn lên đến 2400 mg và với bệnh nhân có bệnh khác ngoài tăng áp lực mạch phổi với liều 2000 mg/ngày trong hai tháng. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là đau đầu, từ nhẹ đến trung bình.

Trong giai đoạn sau khi lưu hành, quá liều đến 10.000 mg được báo cáo ở bệnh nhân nam tuổi vị thành niên. Bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng buồn nôn, nôn, hạ huyết áp, hoa mắt, toát mồ hôi và nhìn mờ.

Cách xử lý

Liều quá lớn có thể dẫn đến giảm áp lực đáng kể, có thể đòi hỏi phải cần các biện pháp hỗ trợ tim mạch.

Bệnh nhân hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau khi được hỗ trợ huyết áp. Không thể sử dụng các biện pháp lọc máu với bệnh nhân quá liều bosentan.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

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

Hormon thần kinh Endothelin-1 (ET₁) là một trong các chất co mạch mạnh nhất. Nó có thể làm tăng xơ hóa, phân chia tế bào, tái tổ chức và phì đại tim và là chất tiền gây viêm. Các tác dụng này được kích hoạt khi endothelin gắn với các receptor ET_A và ET_B là các receptor có ở màng trong và trong tế bào các cơ trơn thành mạch. Nồng độ ET₁ tại mô và trong huyết tương tăng ở một số bệnh tim mạch và các bệnh của mô liên kết bao gồm tăng áp lực động mạch phổi PAH, bệnh xơ cứng da, suy tim cấp và mạn tính, thiếu máu cơ tim và xơ vữa động mạch, điều này cho thấy ET₁ đóng vai trò là tác nhân gây bệnh trong các trường hợp này. Không có chất đối kháng thụ thể endothelin, nồng độ ET₁ tăng cao liên quan chặt chẽ tới mức độ trầm trọng và tiên lượng của các bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi và các bệnh nhân suy tim.

Bosentan là chất cạnh tranh gắn kết ET₁ và các ET peptid trên 2 receptor ET_A và ET_B với ái lực tương đối lớn hơn trên receptor ET_A ($K_i = 4,1 - 43 \text{ nM}$) so với thụ thể ET_B ($K_i = 38 - 730 \text{ nM}$).

Bosentan là chất đối kháng đặc hiệu với thụ thể ET và không gắn với các thụ thể khác.

Các đặc tính dược lực học

Mô hình động vật

Trên mô hình động vật tăng áp lực mạch máu phổi, sử dụng Bosentan đường uống lâu dài dẫn đến giảm kháng trở trên mạch máu phổi và giảm phì đại tâm thất phải và mạch phổi. Trên mô hình động vật có xơ cứng phổi, Bosentan gây giảm lắng đọng collagen trong phổi.

Tăng áp lực động mạch phổi

Hai thử nghiệm có kiểm soát placebo đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên được thực hiện với 32 bệnh nhân (thử nghiệm AC-052-351) và 213 bệnh nhân (thử nghiệm AC-052-352 [BREATHE-1]) tăng áp lực động mạch phổi có mức độ bệnh tương ứng với độ III-IV theo phân loại của WHO (tăng áp lực mạch máu phổi tiên phát hoặc thứ phát, chủ yếu là liên quan đến xơ cứng da). Sau 4 tuần điều trị với Bosentan liều 62,5 mg x 2 lần/ngày, liều duy trì là 125 mg Bosentan x 2 lần/ngày trong thử nghiệm AC-052-351 và lần lượt 125mg và 250mg x 2 lần/ngày trong thử nghiệm BREATHE-1.

Bosentan được bổ sung vào liệu pháp điều trị hiện thời cho các bệnh nhân này, có thể bao gồm kết hợp với thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc giãn mạch (ví dụ như các chất đối kháng kênh calci), thuốc lợi tiểu, oxy và digoxin nhưng không bao gồm epoprostenol. Nhóm chứng được sử dụng placebo bổ sung vào điều trị hiện thời.

Thời điểm cuối mỗi thử nghiệm là thời điểm thay đổi về khoảng cách đi bộ được trong 6 phút - sau 12 tuần ở thử nghiệm đầu và sau 16 tuần ở thử nghiệm thứ hai. Điều trị bằng Bosentan cải thiện đáng kể tình trạng thể chất ở cả hai thử nghiệm. Sự tăng khoảng cách đi bộ ở nhóm hiệu

chính placebo, so sánh với giá trị ban đầu tại thời điểm bắt đầu điều trị lần lượt là 76m ($p=0,02$; t-test) và 44m ($P=0,0002$, Mann-Whitney U-test) được đo tại thời điểm kết thúc đầu tiên của mỗi thử nghiệm. Sự khác biệt giữa hai nhóm sử dụng liều 125 mg và 250 mg x 2 lần/ngày - không có ý nghĩa thống kê, mặc dù có xu hướng thể chất cải thiện tốt hơn ở nhóm dùng liều cao hơn.

Có sự cải thiện khoảng cách đi bộ rõ rệt sau 4 tuần điều trị, đáng kể sau 8 tuần điều trị và duy trì tới 28 tuần trong các thử nghiệm mù đôi trên một vài bệnh nhân.

Phân tích hồi cứu được thực hiện trong các thử nghiệm có kiểm soát placebo trên 95 bệnh nhân tham gia điều trị với liều Bosentan 125 mg hai lần một ngày trên các chỉ tiêu như thay đổi khoảng cách đi bộ, phân loại bệnh theo WHO và khó thở. Thử nghiệm cho kết quả như sau: ở tuần thứ 8, 66 bệnh nhân cho thấy có cải thiện, 22 bệnh nhân ổn định và 7 bệnh nhân có tình trạng xấu đi. Trong số 22 bệnh nhân ổn định ở tuần thứ 8, 6 bệnh nhân cải thiện ở tuần thứ 12/16 tương đối so với giá trị ban đầu trong đó 4 bệnh nhân tình trạng xấu đi. Trong số 7 bệnh nhân tình trạng xấu đi ở tuần thứ 8, 3 bệnh nhân cải thiện ở tuần thứ 12/16 so với giá trị ban đầu và 4 bệnh nhân tình trạng xấu đi.

Các thông số huyết động học chỉ được đánh giá ở thử nghiệm đầu. Điều trị bằng Bosentan dẫn đến tăng cung lượng tim, liên quan có ý nghĩa với sự giảm áp lực động mạch phổi, trở kháng mạch máu phổi và áp lực nhĩ phải.

Điều trị bằng Bosentan làm giảm triệu chứng của PAH và cải thiện thể chất. Khó thở (được đo trong thử nghiệm đi bộ) được cải thiện trên bệnh nhân điều trị bằng Bosentan. Tại thời điểm đầu của thử nghiệm BREATH-1, 92% bệnh nhân trong tổng số 213 bệnh nhân được phân loại độ III theo phân loại WHO về độ nặng của bệnh và 8% bệnh nhân được phân loại độ IV. Điều trị bằng Bosentan làm cải thiện mức độ bệnh trên 42,4% bệnh nhân, so với 30,4% trong nhóm bệnh nhân dùng placebo. Trong cả hai thử nghiệm, tổng số bệnh nhân có thay đổi về độ phân loại của WHO tốt hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân dùng Bosentan so với nhóm bệnh nhân dùng placebo. Điều trị bằng Bosentan làm giảm có ý nghĩa thống kê tình trạng xấu đi trên lâm sàng sau 28 tuần điều trị, so với placebo (10,7% so với 37,1%; $p=0,0015$).

Trên một thử nghiệm có kiểm soát placebo, đa trung tâm, mù đôi ngẫu nhiên (EARLY), 185 bệnh nhân có triệu chứng tăng áp lực động mạch phổi nhẹ độ II theo WHO (khoảng cách đi bộ trung bình trong 6 phút là 443m) được sử dụng 62,5 mg Bosentan hai lần một ngày trong 4 tuần, sau đó là 125 mg hai lần mỗi ngày ($n=93$) và placebo ($n=92$) trong sáu tháng. Bệnh nhân không được điều trị đặc hiệu ($n=156$) hoặc bệnh nhân được điều trị bằng liều ổn định sildenafil ($n=29$). Thời điểm kết thúc xơ cấp là thời điểm thay đổi trở kháng mạch phổi (PVR) và khoảng cách đi bộ trong 6 phút trong thử nghiệm placebo có kiểm soát trong khoảng thời gian 6 tháng. Bảng dưới đây minh họa các đề cương chuyên biệt.

	Trở kháng mạch phổi (dyn/giây/cm ⁵)		Khoảng cách đi bộ trong 6 phút (m)	
	Placembo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placembo (n=91)	Bosentan (n=86)
Đường nền (BL); trung bình (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Thay đổi so với đường nền; trung bình	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hiệu quả điều trị	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
Giá trị P	< 0,0001		0,0758	

CL: giới hạn tin cậy; SD: độ lệch chuẩn; PVR: trở kháng mạch máu phổi

Thời gian dẫn đến tình trạng lâm sàng xấu đi (tử vong, phải nhập viện do các biến chứng của tăng áp lực động mạch phổi hoặc tình trạng tăng áp lực động mạch phổi xấu đi), chỉ số khó thở Borg, thay đổi độ phân loại bệnh theo WHO và huyết động học được đánh giá tại thời điểm kết thúc thử cấp. Sau 6 tháng, sự giảm trở kháng mạch máu phổi PVR trong thử nghiệm placebo có kiểm soát là 22,6% ($p < 0,0001$). Sự cải thiện khoảng cách đi bộ trung bình trong 6 phút ở nhóm Bosentan so với nhóm placebo là 13,8m ($p = 0,0758$). Về các thay đổi trở kháng mạch phổi PVR, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhập tăng áp lực động mạch phổi thứ cấp nhiễm HIV, tim bẩm sinh, bệnh mô liên kết hoặc bệnh nhân dùng liệu pháp kết hợp với sildenafil trên một số nhỏ bệnh nhân.

Hiện tượng lâm sàng xấu đi chậm lại có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân dùng Bosentan so với nhóm bệnh nhân dùng placebo (giảm nguy cơ đến 77,3%, $p = 0,0114$). Bosentan làm giảm tỉ lệ bệnh nhân có tình trạng lâm sàng xấu đi ít nhất một độ (3,4% Bosentan so với 13,2% placebo, $p = 0,0285$) và cải thiện huyết động học (mPAP, TPR, chỉ số tim và SVO₂; $p < 0,05$). Trong một nghiên cứu có kiểm soát placebo, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, hồi cổ (BREATHE-5) trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi PAH độ III theo phân loại của WHO có suy tim bẩm sinh và Eisenmenger physiology, Bosentan ($n = 37$) hoặc placebo ($N = 17$) được sử dụng trong 16 tuần với chế độ liều như trong thử nghiệm trung tâm. Thời điểm kết thúc đầu tiên cho thấy điều trị bằng Bosentan không làm trầm trọng tình trạng thiếu oxy huyết. Sau 16 tuần, Bosentan cải thiện độ hòa tan oxy 1% (95%CI-0,7: 2,8%) so với placebo. Kết quả này cho thấy Bosentan không làm trầm trọng tình trạng thiếu oxy huyết. Điều trị bằng Bosentan dẫn đến việc giảm đáng kể kháng trở mạch phổi và cải thiện tình trạng thể chất. Sau 16 tuần, tăng khoảng cách đi bộ trong 6 phút là 53m ($p = 0,0079$) trong thử nghiệm có kiểm soát placebo.

Bệnh nhân tăng áp lực mạch phổi PAH có nhiễm HIV không được tham gia vào thử nghiệm trung tâm (thử nghiệm AC-052-351 và BREATHE-1). Trong thử nghiệm không so sánh, mở, đa trung tâm (BREATHE-4), 16 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi (độ III và IV theo phân loại của WHO) nhiễm HIV được điều trị cùng chế độ liều với các thử nghiệm trung tâm. Sau 16 tuần, có sự cải thiện về thể chất và các thông số huyết động học tim phổi so với các giá trị ban đầu. Độ bệnh theo phân loại của WHO cải thiện trên 14 bệnh nhân. Hầu hết bệnh nhân (15/16) được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus ức chế thụ thể phiên mã ngược nucleoside hoặc không nucleoside, chất được điều trị phổ biến nhất trong các điều trị phối hợp. Bosentan không thể hiện tác động rõ ràng trên các chỉ số nhiễm khuẩn HIV trong các thử nghiệm – như số lượng tế bào CD4 hoặc HIV-1 RNA.

Số liệu dài hạn về phân loại PAH độ II theo WHO được tổng hợp từ tất cả 173 bệnh nhân điều trị bằng Bosentan trong nghiên cứu có kiểm soát AC-052-364 (EARLY) và/hoặc thời gian kéo dài OL. Thời gian điều trị trung bình bằng Bosentan là $3,6 \pm 1,8$ năm (tới 6,1 năm), với 73% bệnh nhân điều trị ít nhất 3 năm và 62% bệnh nhân điều trị ít nhất 4 năm. Bệnh nhân có thể điều trị PAH theo yêu cầu trong giai đoạn kéo dài OL. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán là tăng áp lực động mạch phổi vô căn hoặc di truyền (61%). Khả năng vận động (khoảng cách 6 phút đi bộ) được duy trì trong thời gian điều trị bằng Bosentan (thay đổi trung bình so với mức nền tại thời điểm cuối điều trị là 3,7m. Nói chung, 78% bệnh nhân duy trì mức độ bệnh II theo phân loại của WHO hoặc tốt hơn. Ước tính tỉ lệ sống sót Kaplan-Meier là 90% và 85% tại thời điểm 3 và 4 năm sau khi bắt đầu điều trị. Tại thời điểm tương tự, 83% và 75% bệnh nhân PAH không nặng thêm (được xác định bằng tử vong do mọi nguyên nhân, ghép phổi, phẫu thuật động mạch hoặc bắt đầu điều trị bằng prostanooid tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da).

Trong nghiên cứu thời gian kéo dài OL (AC-052-4-9) của thử nghiệm AC-052-4-5 (BREATHE-5) trên bệnh nhân PAH độ III theo phân loại của WHO Eisenmenger liên quan đến suy tim sung huyết, 26 bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng Bosentan trong thời gian 24 tuần (trung bình 24,4-2,0 tuần). Hiệu quả của Bosentan cho thấy trên thời gian điều trị mù đôi nói chung là duy trì trong thời gian điều trị dài (tổng thời gian điều trị là 40 tuần).

Hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân trẻ em và trẻ vị thành niên tăng áp lực động mạch phổi
Viên nén bao phim Bosentan được nghiên cứu trên thử nghiệm mở không kiểm soát trên 19 bệnh nhi tăng áp lực động mạch phổi (3-15 tuổi, 10 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi tiên phát, 9 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi do khiếm khuyết tim bẩm sinh). Thử nghiệm được thiết kế để nghiên cứu các thông số được động học (xem phần *Được động học*). Bệnh nhân được chia làm 3 nhóm tương đương với các thể trọng khác nhau (xem phần *Sử dụng cho trẻ em và trẻ vị thành niên*) và được điều trị trong 12 tuần. Tại thời điểm bắt đầu thử nghiệm một nửa số bệnh nhân trong mỗi nhóm được điều trị bằng epoprostenol tĩnh mạch. Liều epoprostenol được duy trì trong suốt thử nghiệm. Độ tuổi từ 3-15 tuổi. Tại thời điểm bắt đầu thử nghiệm, tất cả các bệnh nhân ở độ II (N = 15 bệnh nhân, 79%) hoặc độ III (N = 4 bệnh nhân, 21%) theo phân loại WHO.

Các thông số huyết động học được đo trên 17 bệnh nhân. So với các giá trị ban đầu, chỉ số tim tăng trung bình 0,5L/phút/m², áp lực động mạch phổi trung bình giảm 8mmHg và kháng trở mạch phổi trung bình giảm 389 dyn-sec-cm⁻⁵. Sự cải thiện các chỉ số huyết động học so với các giá trị ban đầu xuất hiện trong cả nhóm dùng hoặc không dùng epoprostenol. Sự thay đổi các chỉ số thử nghiệm gắng sức ở tuần thứ 12 so với giá trị ban đầu rất khác biệt và không có ý nghĩa thống kê.

Tỉ lệ kéo dài thời gian sống sót trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi: Tỉ lệ sống sót dài hạn được nghiên cứu trên toàn bộ 235 bệnh nhân trên hai thử nghiệm có kiểm soát placebo chính (AC-052-353 và AC-052-354). Thời gian điều trị trung bình bằng Bosentan là 1,9 ± 0,7 năm (tối thiểu 0,1; tối đa: 3,3 năm) và bệnh nhân được theo dõi trung bình 2,0 ± 0,6 năm. Hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán tăng áp lực động mạch phổi tiên phát (PPH; 72%) và độ III theo phân loại của WHO (84%). Tỉ lệ sống sót sau một năm của nhóm điều trị bằng Bosentan là 93% và sau hai năm là 84% (Kaplan-meyer). Tỉ lệ sống sót trên phân nhóm tăng áp lực động mạch phổi tiên phát sau 1 năm và sau 2 năm đều cao hơn - 96% và 89% tương ứng. So sánh với các số liệu của bệnh nhân dùng epoprostenol trên 6 trung tâm điều trị chuyên sâu (N = 682) cho thấy Bosentan cải thiện tỉ lệ sống sót của bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi ít nhất là tương đương với epoprostenol.

Xơ cứng động mạch hệ thống và loét chi tiến triển

Hai thử nghiệm có kiểm soát placebo đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên được thực hiện trên 122 (RAPIDS-1) và 190 (RAPIDS-2) bệnh nhân có xơ cứng động mạch hệ thống và loét chi tiến triển bao gồm cả các bệnh nhân đang hiện có loét chi hoặc có tiền sử loét chi trong vòng 1 năm trước. Trong thử nghiệm RAPIDS-2, bệnh nhân có ít nhất một vết loét chi mới và trong cả hai thử nghiệm 85% bệnh nhân có ít nhất một vết loét chi khi kết thúc nghiên cứu. Sau 4 tuần điều trị bằng Bosentan 62,5 mg hai lần một ngày, liều duy trì là 125 mg hai lần một ngày. Điều trị mù đôi kéo dài trong 16 tuần (RAPIDS-1) hoặc 24 tuần (RAPIDS-2). Cho phép điều trị cơ bản về xơ cứng động mạch hệ thống và loét chi nếu điều trị này ổn định trong ít nhất 1 tháng trước và trong suốt pha thử nghiệm mù đôi.

Trong cả hai thử nghiệm, thời điểm có vết loét chi mới giữa thời điểm bắt đầu dùng thuốc và thời điểm cuối thử nghiệm là thời điểm kết thúc xơ cấp.

Điều trị bằng Bosentan cho kết quả ít vết loét chi mới trong quá trình điều trị hơn so với nhóm placebo. Trong thử nghiệm RAPIDS-1, bệnh nhân điều trị bằng Bosentan xuất hiện trung bình 1,4 vết loét chi mới trong suốt 16 tuần thử nghiệm mù đôi so với 2,7 vết loét chi mới trên nhóm placebo ($p = 0,0042$). Giá trị tương ứng trên thử nghiệm RAPIDS-2 là 1,9 và 2,7 vết loét chi mới ($p = 0,0351$) trong suốt 24 tuần điều trị mù đôi. Trên cả hai thử nghiệm, bệnh nhân điều trị bằng Bosentan xuất hiện ít vết loét chi mới trong suốt nghiên cứu so với nhóm bệnh nhân dùng placebo và thời gian xuất hiện vết loét chi mới cũng kéo dài hơn.

Mặc dù tác dụng của Bosentan trong việc làm giảm số lượng vết loét chi mới không độc lập với số lượng vết loét ban đầu nhưng tác dụng lớn hơn trên bệnh nhân loét chi nhiều vị trí. Tác dụng làm lành vết loét chi của Bosentan được nghiên cứu tại thời điểm kết thúc thử cấp trong thử nghiệm RAPIDS-1 và thời điểm kết thúc sơ cấp trong thử nghiệm RAPIDS-2. Không có tác dụng của Bosentan được phát hiện trong thử nghiệm.

ĐẶC TÍNH ĐỘNG HỌC

Đã có các số liệu được động học sau khi uống và truyền tĩnh mạch trên bệnh nhân người lớn. Số liệu cho thấy sinh khả dụng hệ thống của Bosentan trên bệnh nhân trưởng thành tăng áp lực động mạch phổi cao hơn 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Được động học của Bosentan độc lập về thời gian và liều trên người khỏe mạnh. Thái trừ và thể tích phân bố giảm khi tăng liều tĩnh mạch nhưng sau đó lại tăng. Sau khi uống, sinh khả dụng hệ thống tương ứng liều 500 mg. Ở liều uống cao hơn, tăng C_{max} và AUC ít hơn không tỉ lệ với liều.

Hấp thu:

Sau khi dùng liều 125 mg trên người tình nguyện khỏe mạnh, sinh khả dụng tuyệt đối Bosentan khoảng 50%. Sinh khả dụng không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Ở liều này, nồng độ huyết tương tối đa đạt được sau 3-5 giờ.

Phân bố:

Bosentan gắn mạnh (> 98%) với protein huyết tương, phần lớn với albumin. Bosentan không qua được hàng rào nhau thai.

Thể tích phân bố (V_{ss}) khoảng 18L được xác định sau khi dùng đường tĩnh mạch 250 mg.

Chuyển hóa và thải trừ

Sau khi điều trị liều đơn 250 mg đường tĩnh mạch, độ thanh thải khoảng 9 L/giờ. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) là 5,4 giờ.

Sau khi điều trị liều lặp lại, nồng độ trong huyết tương giảm dần tới 50-60% nồng độ sau khi dùng liều đơn. Sự giảm này là do kích hoạt các enzym chuyển hóa ở gan. Thời điểm cân bằng đạt được sau 3-5 ngày.

Bosentan chuyển hóa ở gan bởi cytochrome P450 isoenzym CYP3A4 và CYP2C9 sau đó thải trừ qua mật. Dưới 3% của liều uống xuất hiện trong nước tiểu. Bosentan tạo ra ba chất chuyển hóa. Chỉ một trong ba chất chuyển hóa này có tác dụng dược lý và chiếm 20% tác dụng của Bosentan.

Bosentan kích thích CYP2C9 và CYP3A4, có thể cả CYP2C19 và P-glycoprotein. *In vitro*, Bosentan ức chế bơm xuất muối mật ở tế bào gan. Các dữ liệu *in vitro* cho thấy, Bosentan không có tác dụng ức chế các isoenzym cytochrome sau: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4. Do vậy, Bosentan không làm tăng nồng độ của các thuốc chuyển hóa bởi các isoenzym này.

Động học trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính, cân nặng, chủng tộc, tuổi: Các số liệu sẵn có cho thấy giới tính, cân nặng cơ thể, chủng tộc hay tuổi không được xem là có tác động đến dược động học của Bosentan trên người lớn.

Trẻ em và trẻ vị thành niên

Dược động học sau khi dùng đường uống đơn liều hoặc đa liều được nghiên cứu trên bệnh nhi tăng áp lực động mạch phổi trẻ em hoặc trẻ vị thành niên, liều được tính theo cân nặng cơ thể (BREATHE-3 xem phần *Dược động học*). Sinh khả dụng hệ thống của Bosentan giảm theo thời gian, do tương ứng với việc kích ứng các enzym đã biết của Bosentan.

AUC trung bình (CV%) của Bosentan trên trẻ em được điều trị với 31,25; 62,5 hoặc 125 mg hai lần một ngày được tính tương ứng là 3496 (49), 5428 (79) và 6124 (27) ng.giờ/mL. Giá trị này thấp hơn 8149 (47) ng.giờ/mL của bệnh nhân trưởng thành tăng áp lực động mạch phổi dùng 125 mg hai lần một ngày. Khi đạt đến trạng thái cân bằng, sinh khả dụng hệ thống ở các nhóm cân nặng khác nhau so với sinh khả dụng trên người trưởng thành như sau: 10-20kg: 43%; 20-40kg: 67%; >40kg: 75%. Nguyên nhân của sự khác biệt này không rõ ràng và có thể liên quan đến việc tăng chuyển hóa và thải trừ trên gan. Tuy nhiên, khoảng 50% bệnh nhi có các khiếm khuyết trên tim, do vậy huyết động học thay đổi có thể ảnh hưởng đến dược động học. Chưa rõ là điều này có ảnh hưởng đến độc tính trên gan hay không. Giới tính bệnh nhân và eprostenol đường tĩnh mạch dùng kèm không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê trên các đặc tính dược động học của Bosentan.

Bệnh nhân suy gan: Không có thay đổi dược động học đáng kể trên bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh độ A). Trên những bệnh nhân này, diện tích dưới đường cong ở trạng thái cân bằng bằng 9% so với Bosentan và 33% so với chất chuyển hóa chính Ro 48-5033, so với người tình nguyện khỏe mạnh. Dược động học của Bosentan không được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan phân loại Child-Pugh B hoặc C.

Bệnh nhân suy thận

Trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-30mL/phút), nồng độ Bosentan thấp hơn khoảng 10%. Nồng độ chất chuyển hóa Bosentan trong huyết tương khoảng gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Không có kinh nghiệm đặc biệt trên bệnh nhân lọc máu. Do đặc tính hóa lý và tỉ lệ liên kết cao với protein huyết tương, có thể suy ra rằng tỉ lệ lớn Bosentan không thể bị lọc khỏi tuần hoàn hệ thống bằng lọc máu (xem phần *Chế độ liều và cách sử dụng*).

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 4 vỉ x 14 viên

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn hộp và vỉ.

NHÀ SẢN XUẤT:

Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A.

P.O. Box 3012, Larisa Industrial Area, Larisa, 41004, Greece (Hy Lạp).

