



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 8/12/2014

Rx. Thuốc bán theo đơn.
Hộp 1 lọ 60 viên nén bao phim 125 mg.
Bảo quản dưới 30°C.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định:
xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
SĐK: xx-xxxx-xx
Nhà sản xuất/ Manufacturer:
Patheon Inc.
Toronto Region Operations
2100 Symes Court
Mississauga, Ontario
Canada L5N 7K9
Cơ sở xuất xưởng/ Batch releaser:
Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbestrasse 16, CH-4123
Allschwil, Switzerland
ĐNNK: Công ty Cổ phần Dược liệu
TW 2
24 Nguyễn Thị Nghĩa, Quận 1,
TP Hồ Chí Minh.
Các thông tin khác để nghị xem trong
tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Tracleer
BOSSENTAN
125 mg



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

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

Tracleer
BOSSENTAN
125 mg



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

W 10 00000
SĐK/Hộp
HĐ/GD



7 640111 130624

TRA-PC-125-VN-611 pp01.indd 1

08.06.15 09:44



☐ Freigabe/release Datum/date: Unterschrift/signature:
☐ Korrektur notwendig/correction required
Bemerkung/remark
www.typopharma.com perfect print for your data

Product: **Tracleer 125 mg**
Material No.: **TRA-PC-125-VN-611**
Replaced No.: **N/A**
Country: **VN**
Code No.:
Dimension: **46,5 x 46,5 x 60 mm**
Drawing No.:
Sec. Edge Marks:
Actelion
Order File:
N/A
contract manufacturer:
Page 1 of 1
Typopharma # 118153

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Fontsize: **8 pt**
technical: **5 pt**
Used Font: **Nimbus Sans L
(Regular/Bold)**
Colours: **Pantone C 199/389/
7663, Black**
additional: **Cutting**

1. Proof: **08.06.2015 kh**
2. Proof
3. Proof
4. Proof
5. Proof
6. Proof





TRA-PL-125-VN-613 pp01.indd 1

08.06.15 09:35



☐ Freigabe/release Datum/date: Unterschrift/signature:

☐ Korrektur notwendig/
correction required

Bemerkung/remark

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

Product	Tracleer 125 mg	
Material No.	TRA-PL-125-VN-613	Actelion
Replaced No.	N/A	Order File
Country	VN	N/A
Code No.		contract manufacturer:
Dimension	76,2 x 31,75 mm	
Drawing No.		
Sec. Edge Marks		Page 1 of 1 Typopharma # 118155

Actelion Pharmaceuticals Ltd	1. Proof	08.06.2015 kh
	2. Proof	
Fontsize 4,5 pt	3. Proof	
technical 4,5 pt	4. Proof	
Used Font Univers Cond. (57/67)	5. Proof	
Myriad Pro Cond.	6. Proof	
Colours Pantone C 199/389/7463,		
Black		
additional Cutting/		





Tracleer®

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

Thành phần:

Hoạt chất: Bosentan (dạng monohydrate) 62,5 mg hoặc 125 mg).

Tá dược: Tinh bột ngô, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, tinh bột natri glycollat, povidon, glyceryl behenate, magiê stearat, hypromellose, glycerol triacetate, talc, titan dioxid, oxid sắt vàng, oxid sắt đỏ, ethylcellulose

Dạng bào chế và khối lượng hoạt chất trên một đơn vị liều

Viên nén bao phim:

62,5 mg (viên nén tròn, lõm 2 mặt, màu trắng cam, có chữ 62,5 trên một mặt)

125 mg (viên nén hình ovan, lõm 2 mặt, có chữ 125 trên một mặt).

Chỉ định:

Điều trị trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi (PHA) theo phân nhóm II-IV của WHO.

Giảm số lượng vết loét chi mới trên bệnh nhân xơ cứng động mạch hệ thống có loét chi.

Liều dùng và cách dùng

Cách dùng

Bệnh nhân cần được bác sĩ có kinh nghiệm về bệnh tăng áp lực động mạch phổi và xơ cứng mạch hệ thống chỉ định điều trị và theo dõi. Tracleer nên được uống sáng và tối, cùng hoặc không cùng thức ăn. Nên nuốt cả viên nén bao phim với nước.

Liều dùng

Tăng áp lực động mạch phổi

Chế độ liều cho người lớn

Điều trị bằng Tracleer nên được bắt đầu với liều 62,5 mg, 2 lần mỗi ngày trong thời gian bốn tuần, sau đó tăng đến liều duy trì là 125 mg, 2 lần mỗi ngày.

Chế độ liều cho trẻ em và trẻ vị thành niên

Không có nghiên cứu đầy đủ về tác dụng và độ an toàn trên bệnh nhân tuổi dưới 12. Chế độ dùng liều sau được sử dụng tại thử nghiệm AC-052-356 (BREATHE-3):

Cân nặng (kg)	Liều khởi đầu (4 tuần)	Liều duy trì
$10 \leq x \leq 20$	1x ngày 31,25 mg	2 x ngày 31,25 mg
$20 < x \leq 40$	2 x ngày 31,25 mg	2 x ngày 62,5 mg
>40 kg	2 x ngày 62,5 mg	2 x ngày 125 mg

- Liều 31,25 mg được chia từ viên nén bao phim 62,5 mg bằng dụng cụ chia viên. Tuy nhiên, không có số liệu về lượng hoạt chất của viên đã chia đôi. Thử nghiệm được thiết kế để xác định được động học trên trẻ em. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân ở mỗi nhóm quá thấp để xác định được chế độ liều tối ưu cho các bệnh

nhân dưới 12 tuổi. Kết quả dược động học cho thấy sinh khả dụng thấp hơn trên người lớn tăng áp lực động mạch phổi, điều này có thể dẫn đến việc chưa đạt được tác dụng tối ưu trên hệ thống mạch phổi. Không có số liệu đầy đủ về thay đổi huyết động học ở trẻ em. Không có số liệu trên trẻ em dưới ba tuổi.

Xơ cứng động mạch hệ thống có loét chi

Chế độ liều cho người lớn

Điều trị với Tracleer nên bắt đầu với liều 62,5 mg, hai lần một ngày trong vòng bốn tuần, tăng tới liều duy trì 125 mg, hai lần một ngày. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát cho thấy, chỉ định này giới hạn trong thời gian 6 tháng. Cần thường xuyên đánh giá sự đáp ứng trong điều trị và sự cần thiết tiếp tục điều trị.

Chế độ liều cho trẻ em và trẻ vị thành niên

Không có số liệu về an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Chỉ có số liệu hạn chế trên bệnh nhân dưới 40kg. Để chọn liều cho các bệnh nhân này, xem bảng liều phần "sử dụng cho trẻ em và trẻ vị thành niên". Liều 31,25 mg được chia từ viên nén 62,5 mg không chia rãnh bằng dụng cụ chia liều. Tuy nhiên, không có số liệu về hàm lượng hoạt chất trong viên nén đã được chia đôi.

Dùng điều trị

Chưa có kinh nghiệm đầy đủ về việc đột ngột dùng điều trị bằng Tracleer. Không có bằng chứng về tác dụng đối ngược ác tính của thuốc. Để tránh tình trạng lâm sàng có thể xấu đi do tác dụng đối ngược có thể có, cần xem xét việc giảm dần liều, giảm một nửa trong vòng 3-7 ngày. Khuyến cáo nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong giai đoạn ngừng thuốc.

Chế độ liều cho bệnh nhân có bệnh gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ (ví dụ như bệnh nhân Child-Pugh nhóm A) (xem phần "Đặc tính dược động học"). Tracleer chống chỉ định trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan vừa đến nặng hoặc khi aminotransferase lớn hơn ba lần giá trị bình thường tại thời điểm trước khi điều trị (xem phần "Chống chỉ định", "chú ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng" và "các đặc tính dược động học"). Xem phần "Chú ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng" để xử trí trong trường hợp aminotransferase tăng trong quá trình điều trị.

Chế độ liều cho bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc trên bệnh nhân lọc máu (xem phần "Đặc tính dược động học").

Chế độ liều trên bệnh nhân lớn tuổi

Không có nghiên cứu đầy đủ về tác động của độ tuổi đến việc điều trị bằng thuốc.

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 Đặc tính 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 Chú ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)

Phụ nữ có thai

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

Sử dụng đồng thời với cyclosporin A và glibenclamid.

Chú ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

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 (xem phần "đặc tính dược lực học")

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

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

Chức năng gan

Tăng aminotransferase gan (aspartate 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 không mong muốn"), 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 Tracleer 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 Tracleer. 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 Tracleer 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 Tracleer 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 Tracleer.

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 sĩ 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 không mong muốn"). 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 placebo. Các trường hợp thiếu máu cần truyền erythrocyte được báo cáo trong giai đoạn hậu marketing (xem phần "Tác dụng không mong muốn"). 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 chẽ giá trị INR, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều (xem phần "tương tác thuốc, 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 Tracleer, 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 Tracleer.

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 dược khi điều trị bằng Tracleer, 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 Tracleer 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 bắt đầu điều trị bằng Tracleer trên bệnh nhân phải dùng thuốc ức chế protease kiểu ritonavir, cần theo dõi cẩn thận sự dung nạp với Tracleer trên bệnh nhân. Do có thể các tương tác ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc kháng virus, bệnh nhân nhiễm HIV cần được theo dõi cẩn thận.

Epoprostenol

Sự phối hợp Tracleer và epoprostenol được nghiên cứu trên 2 thử nghiệm: BREATHE-2 và BREATHE-3.

BREATH-2 là nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên đa trung tâm với Tracleer (n=22) và giả dược (n=11) trên 33 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi nặng, đồng thời được dùng epoprostenol.

BREATHE-3 là một nghiên cứu có kiểm soát, nhân mở, 10 trên 19 bệnh nhân nhi được dùng đồng thời Tracleer và epoprostenol trong vòng 12 tuần.

Các dữ liệu an toàn ở nhóm này không khác các dữ liệu an toàn khi dùng riêng rẽ từng hoạt chất và liều pháp phối hợp được dung nạp tốt ở cả nhóm trẻ em và người lớn.

Trong nghiên cứu trên người lớn, hai bệnh nhân dùng Tracleer/epoprostenol tử vong do bệnh tiến triển. Hiệu quả lâm sàng của việc kết hợp thuốc chưa được chứng minh.

Sử dụng trên phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ

Xem phần "Phụ nữ có thai và cho con bú"

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Xem phần "Tương tác thuốc"

Tương tác 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 Tracleer 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. Cẩn thận

trọng khi phối hợp các thuốc dạng này. Fluconazol phần lớn ức chế CYP2C9 và CYP3A4 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 Tracleer.

Các nghiên cứu đặc thù về tương tác với các thuốc này đưa ra kết quả như sau:

Các thuốc tránh thai dạng hormon: Điều trị đồng thời Tracleer 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.

Cyclosporin A: Chống chỉ định điều trị đồng thời Tracleer và cyclosporin A (xem phần "tương tác thuốc"). 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 tương tác này chưa được biết. Nồng độ cyclosporin A (một chất nền CYP3A4) giảm tới 50%. Cả cyclosporin và bosentan đều ức chế bơm xuất muối mật, điều này có thể làm tăng nồng độ aminotransferase.

Tacrolimus, sirolimus: Điều trị đồng thời tacrolimus hoặc sirolimus và Tracleer 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 Tracleer có thể làm giảm nồng độ tacrolimus hoặc sirolimus trong huyết tương. Vì lý do này, không khuyến cáo điều trị đồng thời Tracleer 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 Tracleer và nồng độ tacrolimus hoặc sirolimus trong huyết tương.

Glibenclamid: Điều trị đồng thời Tracleer 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.

Warfarin: sử dụng đồng thời Tracleer (500 mg, hai lần một ngày) dẫn đến giảm nồng độ S-warfarin và R-warfarin (chất nền của CYP2C9) tới 30%. Trên bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi mạn tính điều trị bằng warfarin, dùng Tracleer 125 mg hai lần một ngày không cho thấy có tác dụng trên lâm sàng liên quan đến thời gian prothrombin/INR. 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 Tracleer 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 Tracleer 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 Tracleer. 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.

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 Cmax 9% và nồng độ cực tiểu Cmin 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.

Rifampicin: rifampicin là chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4. Điều trị đồng thời rifampicin và Tracleer 125 mg (2 lần một ngày x 7 ngày) làm giảm nồng độ bosentan tới khoảng 58%. Cần phải cân nhắc sự giảm hiệu quả điều trị của bosentan.

Sildenafil: Điều trị đồng thời Tracleer 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 Tracleer.

Lopinavir + Ritonavir: Điều trị đồng thời Tracleer 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 Tracleer một mình. Ở ngày thứ 10, nồng độ bosentan trong huyết tương gấp khoảng 5 lần nồng độ bosentan trong huyết tương khi điều trị Tracleer một mình. Nồng độ của lopinavir và ritonavir ở trạng thái cân bằng giảm tương ứng khoảng 14% và 17%. Khi điều trị đồng thời với lopinavir+ritonavir hoặc chất ức chế protease dạng ritonavir khác, độ dung nạp Tracleer và các thuốc HIV khác cần được theo dõi (xem phần "Chú ý và thận trọng đặc biệt khi sử dụng").

Phụ nữ có thai và cho con bú

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; xem phần "Các số liệu an toàn tiền lâm sàng"). Chỉ có một vài báo cáo hậu marketing về việc sử dụng Tracleer trên phụ nữ có thai. Tracleer chống chỉ định trên phụ nữ có thai (xem phần "Chống chỉ định").

Tracleer 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 sỹ kê đơn cần được thông báo là Tracleer có thể làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai dạng hormon do có tương tác dược động học (xem phần "Tương tác thuốc"). 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 sỹ 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 Tracleer.

Do khả năng thất bại khi tránh thai bằng hormon khi điều trị với Tracleer 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 Tracleer cần được thông báo nguy cơ có thể có cho thai nhi. Việc Tracleer có thể qua được sữa mẹ hay không chưa được biết. Người mẹ đang nuôi con bằng sữa mẹ điều trị bằng Tracleer cần được cai sữa cho em bé.

Độ an toàn trên chức năng tinh hoàn

Giảm số lượng tinh trùng

Nghiên cứu AC-052-402 đánh giá tác động trên chức năng trên tinh hoàn của Tracleer 62,5 mg hai lần một ngày trong vòng 4 tuần, sau đó là 125 mg hai lần một ngày trong 5 tuần. Hai mươi lăm bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi độ III và IV theo phân loại của WHO và có số lượng tinh trùng ở giới hạn bình thường tham gia vào nghiên cứu; 23 bệnh nhân hoàn tất nghiên cứu và 2 bệnh nhân dừng nghiên cứu do có các phản ứng phụ không liên quan đến chức năng của tinh hoàn. Số lượng tinh trùng duy trì ở mức bình thường trên tất cả 22 bệnh nhân trên số liệu sau 6 tháng và không có thay đổi về hình thái học tinh trùng, sự di chuyển và nồng độ hormon được quan sát thấy. Một bệnh nhân có tinh trùng di chuyển chậm đáng kể tại thời điểm 3 tháng và số lượng tinh trùng duy trì mức thấp trong 2 lần đo sau trong 6 tuần tiếp theo. Sau khi dừng điều trị bằng Tracleer trong vòng 2 tháng, số lượng tinh trùng lại trở về giới hạn bình thường. Mối liên quan của quan sát này là không chắc chắn do có nhiều yếu tố tự nhiên trên giữa các cá thể ảnh hưởng đến số lượng tinh trùng. Mặc dù vậy, theo các số liệu như trên, không thể loại trừ khả năng chất đối kháng thụ thể endothelin là Tracleer có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh tinh, không có tác dụng trên hệ thống trên chức năng tinh hoàn khi điều trị bằng bosentan lâu dài được quan sát tại nghiên cứu này tương ứng với dữ liệu về độc tính của bosentan.

Tác dụng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về tác động của Tracleer trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tracleer có thể gây chóng mặt, làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt các kết quả từ các thử nghiệm giả dược có kiểm soát

Trên hai mươi thử nghiệm giả dược 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 100-200 mg một ngày và 1838 bệnh nhân điều trị bằng giả dược. 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 dược 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 ($< 1/10.000$).

Báo cáo từ các nghiên cứu sau khi lưu hành trên thị trường được thể hiện bằng chữ in nghiêng. Nhóm tần suất không tính đến các yếu tố khác như thời gian điều trị khác nhau, tình trạng trước khi điều trị và các đặc tính nền của bệnh nhân.

lúc

Nhóm cơ quan hệ thống	Tần suất	Phản ứng phụ
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
	Không thường gặp	Giảm tiểu cầu
	Không thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính; giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Phản ứng mẫn cảm (bao gồm mề đay, mẩn ngứa)
	Hiếm gặp	Sốc phản vệ và/hoặc phù mạch
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu ¹ ,
	Thường gặp	Bất tỉnh ¹
Rối loạn tim	Thường gặp	Đánh trống ngực ¹
Rối loạn mạch	Thường gặp	Đỏ bừng mặt
	Thường gặp	Hạ huyết áp ¹
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	Sơ gan, suy gan
Rối loạn da và dưới da	Thường gặp	Ban đỏ
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi tiêm	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 dược.
- 3) Đau đầu được báo cáo trên 11,5% bệnh nhân dùng bosentan và 9,8% bệnh nhân dùng giả dược.
- 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 dược.

Bệnh nhi (BREATHE-3)

Các dữ liệu an toàn trên nhóm bệnh nhân này (BREATHE 3: n=19) khi điều trị bằng Tracleer tương tự dữ liệu lâm sàng quan sát thấy trong thử nghiệm trung tâm trên bệnh nhân là người lớn bị tăng áp lực động mạch phổi. Trong nghiên cứu BREATHE-3, phản ứng phụ thường gặp nhất là đỏ bừng mặt (21%), đau đầu và chức năng gan bất thường (mỗi tác dụng phụ 16%).

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.

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

Trong giai đoạn hậu marketing, xơ gan và suy gan hiếm gặp đã được báo cáo.

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 placebo. 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 dược. 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 placebo.

Thay đổi nồng độ hemoglobin

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 dược (xem phần "Chú ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng").

Các trường hợp thiếu máu cần truyền khối hồng cầu được báo cáo trong giai đoạn hậu marketing.

Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra khi dùng thuốc.

Quá liều

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 200 mg/ngày trong hai tháng. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là đau đầu, từ nhẹ đến

trung bình. 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. Trong giai đoạn hậu marketing, 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. 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.

Các đặc tính dược lực học

Mã ATC: C02KX01

Cơ chế tác dụng

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

Hóc môn 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, tổ chức lại 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, 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 nM) 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.

Các đặc tính dược lực học

Trên mô hình động vật tăng áp lực mạch phổi, sử dụng bosentan đường uống lâu dài dẫn đến giảm kháng trở trên mạch 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.

Tác dụng lâm sàng

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 (BREATH-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 phổi tiên phát hoặc thứ cấp, chủ yếu là liên quan đến xơ cứng da). Sau 4 tuần điều trị với 62,5 mg Tracleer hai lần một ngày, liều duy trì trong các thử nghiệm này là 125 mg Tracleer hai lần một ngày trong thử nghiệm AC-052-351 và 125 và 250mg hai lần một ngày trong thử nghiệm BREATH-1.

Tracleer 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 trong 6 phút sau 12 tuần ở thử nghiệm đầu và sau 16 tuần ở thử nghiệm thứ hai. Điều trị bằng Tracleer cải thiện đáng kể tình trạng thể chất ở cả hai thử nghiệm. Sự tăng khoảng cách đi bộ ở nhóm hiệu chỉnh placebo, so sánh với giá trị ban đầu tại thời điểm bắt đầu điều trị 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 cho mỗi thử nghiệm. Sự khác biệt giữa hai nhóm- 125 mg và 250 mg hai lần mỗi ngày-không có ý nghĩa thống kê, mặc dù có xu hướng thể chất cải thiện tốt hơn ở nhóm dùng liều cao hơn.

Sự cải thiện khoảng cách đi bộ là 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 tracleer 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 thể hiện sự cải thiện, 22 bệnh nhân ổn định và 7 bệnh nhân 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 Tracleer dẫn đến tăng cung lượng tim, liên quan có ý nghĩa với sự giảm áp lực động mạch phổi, trở kháng mạch phổi và áp lực nhĩ phải.

Điều trị bằng Tracleer 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 Tracleer. 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 Tracleer 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 Tracleer so với nhóm bệnh nhân dùng placebo. Điều trị bằng Tracleer 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 sơ 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. 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 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 13,8 m ($p = 0,0758$). Về các thay đổi trở kháng mạch phổi PVR, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh nhân 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 cố (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, Tracleer ($n = 37$) 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 Tracleer không làm trầm trọng tình trạng thiếu oxy huyết. Sau 16 tuần, tracleer 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 tracleer 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. Tracleer 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 prostanoid 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.

Một thử nghiệm được thực hiện trên bệnh nhi tăng áp lực động mạch phổi. Tracleer được nghiên cứu trên thử nghiệm mở không kiểm soát trên 19 bệnh nhi tăng áp lực động mạch phổi (AC-052-356, BREATHE-3: 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 "các đặc tính dược 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 $0,5l/\text{phút}/m^2$, áp lực động mạch phổi trung bình giảm 8 mmHg và kháng trở mạch phổi trung bình giảm $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. 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 eposporstenol. 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 $1,9\pm 0,7$ năm (tối thiểu 0,1; tối đa: 3,3 năm) và bệnh nhân được theo dõi trung bình $2,0\pm 0,6$ 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 Tracleer 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 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 Tracleer 62,5mg 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 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 Tracleer 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 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 xơ cấp trong thử nghiệm RAPIDS-2. Không có tác dụng của bosentan được phát hiện trong thử nghiệm.

Các đặc tính dược động học

Đã có các số liệu dược 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.

Dược 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 500mg. 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 250mg đường tĩnh mạch, độ thanh thải khoảng 9l/h. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) là 5,4h.

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 "Các đặc tính 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.h/ml. Giá trị này thấp hơn 8149 (47) ng.h/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: 10-20 kg: 43%; 20-40 kg: 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. Không có dữ liệu dược động học trên bệnh nhân dưới 3 tuổi.

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.

Các bệnh nhân suy thận

Trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 15-30 ml/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")

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Nghiên cứu tính sinh ung thư trong 2 năm trên mô hình chuột với nồng độ trong huyết tương cao hơn 2-4 lần nồng độ điều trị trên người. Nghiên cứu cho thấy có tăng tỉ lệ u tuyến và ung thư tế bào gan trên chuột đực, nhưng không tăng trên chuột cái. Trên mô hình chuột, dùng bosentan đường uống trong hai năm làm tăng nhẹ, có ý nghĩa tỉ lệ u tuyến và ung thư trên tuyến giáp trên chuột đực, không trên chuột cái. Nồng độ trong huyết tương trên nghiên cứu này gấp 9-14 lần nồng độ huyết tương ở liều điều trị trên người. Các nghiên cứu độc tính trên gen cho thấy bosentan cho kết quả âm tính. Chỉ có rối loạn nhẹ hormone tuyến giáp sau khi điều trị bằng bosentan trên chuột. Mặt khác, không có bằng chứng rằng bosentan làm ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp trên người (thyroxine, TSH).

Điều trị bằng bosentan dẫn đến các phản ứng dị ứng trên hai mô hình dự đoán trên chuột lang về khả năng gây dị ứng (tuýp I hoặc IV). Trên cả hai mô hình, các phản ứng dị ứng chỉ quan sát thấy khi điều trị đồng thời với các thuốc trợ giúp.

Không có phản ứng dị ứng được quan sát thấy trên mô hình chuột cho dị ứng tuýp 1.

Tác dụng của bosentan trên chức năng phân bào chưa được biết.

Bosentan cho thấy có tác dụng gây quái thai trên chuột ở nồng độ gấp 1,5 lần nồng độ trong huyết tương sau khi dùng liều điều trị trên người.

Tác dụng gây quái thai, trong đó có tác dụng gây khiếm khuyết bẩm sinh trên đầu, mặt và các mạch chính phụ thuộc liều. Những khiếm khuyết tương tự được tìm thấy trên các chất đối kháng receptor ET khác và trên chuột không có ET cho thấy đây là một nhóm tác dụng. Cần thận trọng trên bệnh nhân trong độ tuổi sinh nở (xem phần "Chống chỉ định", "Phụ nữ có thai và cho con bú").

Các nghiên cứu chức năng sinh sản trên chuột đực và chuột cái ở nồng độ gấp 21-43 lần so với nồng độ trên người khi dùng liều điều trị. Không có tác động trên số lượng tinh trùng, di chuyển tinh trùng, sự sống của tinh trùng, hoạt động tinh dục hoặc sinh sản. Không có tác dụng không mong muốn trên sự phát triển của phôi thai trước khi cấy thai hoặc khi cấy thai.

Hạn sử dụng

60 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em.

Số giấy phép lưu hành sản phẩm:

Tracleer 62,5 mg

Tracleer 125 mg

Handwritten signature

Phụ lục 10
Độc tính

Đóng gói

Tracleer 62,5 mg; Hộp 1 chai 60 viên bao phim

Tracleer 125 mg; Hộp 1 chai 60 viên bao phim

Nhà sản xuất:

Patheon, Inc.

Toronto Region Operations

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

Cơ sở xuất xưởng

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Gewerbestrasse 16

CH-4123 Allschwil

Switzerland



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng

LTD. SINGAPORE