Инструкция по применению
Бозентан Таблетки 125 мг 60 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Аспектус Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Бозентан
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 125 мг

Описание

Круглые таблетки оранжево-белого цвета, цилиндрической формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета.

Действующее вещество

Бозентан

Состав

1 таблетка 125 мг содержит: Действующее вещество: бозентан 125,000 мг (бозентан в виде моногидрата 129,082 мг), Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 13,918 мг, крахмал прежелатинизированный 6,250 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7,500 мг, повидон K-29/32 1,650 мг, глицерид трибегенат 4,950 мг, магния стеарат 1,650 мг, пленочная оболочка: этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) 0,780 мг, опадрай® 02K230001 оранжевый 5,220 мг, гипромеллоза 2910 2,340 мг, триацетин 0,300 мг, тальк 1,080 мг, титана диоксид E171 1,486 мг, краситель железа оксид желтый E172 0,011 мг, краситель железа оксид красный E172 0,003 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Фармакокинетика бозентана изучена в основном у здоровых добровольцев. Ограниченные данные свидетельствуют о том что экспозиция бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ примерно в 2 раза выше чем у здоровых добровольцев. Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема препарата. Клиренс и объем распределения снижаются при увеличении внутривенной дозы и с течением времени. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высоких доз бозентана максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) и AUC (площадь под кривой "концентрация-время") увеличиваются менее пропорционально дозе. Всасывание Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50 % и не зависит от времени приема пищи. Cmax в плазме крови достигается через 3-5 ч после приема препарата внутрь. Распределение Бозентан в высокой степени (более 98%) связывается с белками плазмы крови в основном с альбумином. Бозентан не проникает в эритроциты. После однократного внутривенного введения в дозе 250 мг объем распределения составляет 18 л. Метаболизм и выведение После однократного внутривенного введения бозентана в дозе 250 мг клиренс его составляет 82 л/ч период полувыведения (T1/2) - 54 ч. При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно до 50 - 65% от значений концентрации при однократном применении. Снижение вероятно обусловлено автоиндукцией метаболизирующих печеночных ферментов. Состояние устойчивого равновесия достигается в течение 3-5 дней. Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Бозентан выводится через кишечник с желчью менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками. Бозентан образует 3 метаболита один из которых обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит выводится преимущественно в неизменном виде с желчью. У взрослых пациентов системное воздействие активного метаболита выше чем у здоровых добровольцев. У пациентов с признаками холестаза системное взаимодействие этого метаболита может возрастать. Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 а также возможно изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. Invitro бозентан подавляет активность BSEP (помпы выведения солей желчных кислот) в культуре гепатоцитов. В исследованиях invitro показано что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов (CYP1A2 2A6 2B6 2C8 2C9 2D6 2E1 3A4). Следовательно бозентан не повышает в крови концентрацию лекарственных средств метаболизм которых опосредован данными изоферментами. Фармакокинетика у особых групп пациентов Результаты исследований предполагают что на фармакокинетику бозентана у взрослых пациентов не оказывают существенного влияния такие факторы как пол масса тела расовая принадлежность или возраст. Дети Результаты

исследования фармакокинетики однократной и многократных доз бозентана при приеме внутрь у 19 детей с ЛАГ в возрасте от 3 до 15 лет (прием в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день AC-052-356 [BREATHE-3]) свидетельствует о том что системное воздействие бозентана снижается со временем в полном соответствии с автоиндукционными свойствами препарата. Средние значения AUC (CV %) бозентана у детей получающих бозентан в дозах 3125 мг 625 мг или 125 мг 2 раза в день составляли 3496 (49) 5428 (79) и 6124 (27) нгч/мл соответственно и были ниже среднего значения этого показателя (8149 (47) нг ч/мл) у взрослых пациентов с ЛАГ принимавших бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день. В равновесном состоянии системное воздействие у детей с массой тела 10-20 кг 20-40 кг и более 40 кг составило соответственно 43% 67% и 75% от соответствующих показателей у взрослых. Нарушение функции печени У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) существенных изменений показателей фармакокинетики препарата не отмечено. У этих пациентов равновесная AUC бозентана была на 9% выше а его активного метаболита Ro 48-5033 - на 33 % выше по сравнению с аналогичным показателем здоровых добровольцев. Влияние печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетические параметры бозентана и его основного метаболита Ro 48-5033 изучали у 5 пациентов с ЛАГ обусловленной портальной гипертензией и печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести а также у 3 пациентов с ЛАГ обусловленной другими причинами и нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью класса В среднее значение (95 % доверительный интервал ДИ) равновесной AUC бозентана составило 360 (212 - 613) нг ч/мл т.е. было в 47 раза выше а среднее значение (95 % ДИ) AUC активного метаболита Ro 48-5033 составило 106 (584 - 192) нг ч/мл т.е. в 124 раза выше чем у пациентов с нормальной функцией печени (бозентан: среднее [95 % ДИ] AUC: 761 [907 - 638] нг ч/мл, Ro 48-5033: среднее [95 % ДИ] AUC: 857 [128 - 572] нг ч/мл). Несмотря на небольшое число пациентов и высокую вариабельность полученных данных эти результаты указывают на значительное увеличение системной экспозиции бозентана и его основного метаболита Ro 48-5033 у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью). Фармакокинетика бозентана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучена. Применение препарата Бозентан противопоказано у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В и С по классификации Чайлд-Пью см. раздел "Противопоказания"). Нарушение функции почек У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина КК 15-30 мл/мин) концентрация бозентана в плазме крови снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с

нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы. Применение бозентана на фоне гемодиализа не изучали. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови значительного выведения бозентана из сосудистого русла во время гемодиализа не ожидается.

Показания

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ взрослых и детей старше 3-х лет включая: - первичную (идиопатическую и наследственную) ЛАГ - вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких - ЛАГ ассоциированную с врожденными пороками сердца и в частности с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера. Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей.

Способ применения и дозы

Таблетки покрытые пленочной оболочкой следует принимать внутрь утром и вечером независимо от времени приема пищи проглатывать запивая водой. Способ применения Легочная артериальная гипертензия Лечение и наблюдение должен проводить только врач имеющий опыт лечения ЛАГ. Применение у взрослых У взрослых начальная доза препарата Бозентан составляет 625 мг 2 раза/день (утром и вечером) в течение 4 недель затем дозу можно увеличить до поддерживающей дозы которая составляет 125 мг 2 раза/день. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Бозентан после перерыва в лечении (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Применение у детей Применение у детей 3 лет и старше Рекомендуемая терапевтическая доза бозентана у детей составляет 2 мг/кг утром и вечером. В исследовании AC-052-356 [BREATHE-3] применяли следующую схему дозирования: Масса тела (кг) Начальная доза (4 недели) Поддерживающая доза 10 ⩽ x ⩽ 20 3125 мг 1 раз в день (1/2 таблетки 625 мг) 3125 мг 2 раза в день (1/2 таблетки 625 мг) 20 40 625 мг 2 раза в день 625 мг 125 мг 2 раза в день 125 мг Терапия в случае клинического ухудшения ЛАГ Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения в случаеклинического ухудшения (например при уменьшении дистанции по результатам теста с6-минутной ходьбой не менее чем на 10 % по сравнению с исходными показателями) несмотря на применение препарата Бозентан в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе - не менее 4 недель). Однако у части пациентов при

неэффективности препарата Бозентан после 8 недель применения положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4-8 недель лечения. При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Бозентан целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Бозентан до 250 мг 2 раза/день у некоторых пациентов при недостаточной эффективности его дозы 125 мг 2 раза/день может способствовать некоторому повышению толерантности к физической нагрузке. Следует тщательно взвесить соотношение польза/риск для принятия решения об увеличении дозы препарата принимая во внимание зависимость гепатотоксичного действия препарата Бозентан от его дозы. Прекращение терапии Имеется ограниченный опыт внезапного прекращения терапии препаратом Бозентан пациентов с ЛАГ при этом данных о резком ухудшении ЛАГ не получено. Тем не менее в целях предотвращения ухудшения состояния пациента из-за возможного развития синдрома "отмены" рекомендуется постепенное снижение дозы (наполовину в течение 3 - 7 дней) и одновременное начало альтернативной терапии. Рекомендуется регулярный контроль клинического состояния пациента в период отмены лечения. Если принято решение об отмене препарата Бозентан его дозу следует снижать постепенно одновременно начиная альтернативную терапию. Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых с системной склеродермией Назначение лечения и наблюдение за ним должен осуществлять только врач имеющий опыт лечения системной склеродермии. У взрослых пациентов начальная доза препарата Бозентан составляет 625 мг 2 раза /день в течение 4 недель затем доза увеличивается до поддерживающей - 125 мг 2 раза/день. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Бозентан после перерыва в лечении (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Клинический опыт применения препарата по данному показанию не превышает 6 месяцев. Необходимо регулярно оценивать эффективность терапии и необходимость ее продолжения. Следует проводить надлежащий анализ соотношения пользы от терапии и потенциального риска побочных реакций с учетом гепатотоксичности бозентана (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Применение у детей Данные об эффективности и безопасности применения препарата Бозентан по данному показанию у пациентов младше 18 лет отсутствуют. Фармакокинетику препарата Бозентан у детей с данным заболеванием не изучали. Применение у особых групп пациентов Нарушение функции печени Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью см. раздел "Фармакологические свойства"). Бозентан противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью см. разделы "Противопоказания" и "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Нарушение функции

почек Для пациентов с нарушениями функции почек и пациентов находящихся на гемодиализе не требуется коррекции дозы препарата (см. раздел "Фармакологические свойства"). Применение у пожилых пациентов У пациентов старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата - Печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (классы B и C по классификации Чайлд-Пью см. раздел "Фармакологические свойства") - Исходное повышение активности "печеночных" трансаминаз: АСТ (аспартатаминотрансферазы) и /или АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) - Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 85 мм рт.ст. у взрослых, систолическое АД <80 % нижней границы нормы соответствующей возрасту и полу ребенка) - Одновременный прием циклоспорина А (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") - Беременность (см. разделы "Применение при беременности и в период грудного вскармливания" "Особые указания и меры предосторожности при применении") - Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом не пользующихся надежными методами контрацепции - Период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные) - Применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв (в связи с отсутствием клинических данных) - Детский возраст до 3-х лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и эмбриотоксическое действие). Данных о применении препарата Бозентан у беременных женщин нет. Возможный риск для человека неизвестен. Применение препарата Бозентан во время беременности противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом Перед началом лечения препаратом Бозентан у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует подтвердить отсутствие беременности обсудить надежные методы по предупреждению беременности и начать применение контрацепции по соответствующей согласованной схеме. Пациенты и врачи должны учитывать тот факт что Бозентан может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств вследствие фармакокинетического взаимодействия (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Поэтому женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (включая лекарственные препараты применяемые внутрь в виде инъекций трансдермальных терапевтических систем или имплантатов) в качестве единственного метода, им необходимо применять дополнительный или альтернативный надежный метод контрацепции. Пи сомнениях в надежности выбранного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора метода контрацепции. Учитывая возможную неэффективность гормональной контрацепции и высокий риск негативного влияния беременности в течение ЛАГ во время терапии препаратом Бозентан рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность что позволит диагностировать беременность на ранних сроках. Грудное вскармливание Не установлено проникает ли бозентан в грудное молоко. Если необходимо проведение терапии препаратом Бозентан в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить. Фертильность В доклинических исследованиях выявлено влияние на семенники. Результаты клинического исследования показала что у 8 из 24 пациентов-мужчин с ЛАГ через 3 или 6 месяцев лечения бозентаном отмечалось уменьшение концентрации спермы на 42 % и более от исходных значений. На основании клинических и доклинических данных нельзя исключить риск негативного влияния бозентана на сперматогенез мужчин. Нельзя исключить неблагоприятное влияние длительного лечения бозентаном на сперматогенез у пациентов-мальчиков.

Побочные действия

В 20 плацебо-контролируемых КИ приведенных по различным показаниям 2486 пациентов получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг а 1838 пациентов

получали плацебо. Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель. Нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) считали события которые наблюдались у 1 % и боле пациентов получавших бозентан с частотой по крайней мере на 05 % выше чем у пациентов получавших плацебо. Наиболее часто отмечали головную боль (115 %) отеки или задержку жидкости (132 %) изменение показателей функциональных "печеночных" тестов (109 %) и анемию/снижение гемоглобина (99 %). Применение бозентана ассоциировалось с дозозависимым повышением активности "печеночных" трансаминаз и снижением гемоглобина (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Указанные ниже НЛР зарегистрированы в КИ и в пострегистрационном периоде и представлены согласно терминологии медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MEDDRA. В зависимости от частоты возникновения НЛР сгруппированы следующим образом: очень часто (> 1/10), часто (>1/100 1/1000 1/10000 <1/1000), очень редко (<1 /10000) частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой частотной группе НЛР представлены в порядке уменьшения степени серьезности. Не отмечено клинически значимых различий между НЛР в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Часто: анемия снижение гемоглобина, Нечасто: тромбоцитопения1 нейтропения лейкопения1, Частота неизвестна: анемия или снижение гемоглобина требующие гемотрансфузии1. Нарушения со стороны иммунной системы Часто: реакция повышенной чувствительности (включая дерматит кожный зуд и сыпь)2, Редко: анафилактические реакции и/или ангионевротический отек1. Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: головная боль3, Часто: обморок14. Нарушения со стороны сердца Часто: ощущение сердцебиения14. Нарушение со стороны сосудов Часто: "приливы" крови к коже лица снижение АД14. Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения Часто: отек слизистой оболочки носа1 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диарея. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Очень часто: изменение показателей функции печени, Нечасто: повышение активности "печеночных" трансаминаз (АСТ АЛТ) вследствие гепатита (включая возможное обострение существующего гепатита) и /или желтухи1, Редко: цирроз печени печеночная недостаточность1. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто: эритема. Общие расстройства и нарушения в месте введения Очень часто: отеки задержка жидкости5. 1 Данные получены из пострегистрационных наблюдений частота определена с помощью статистического моделирования данных плацебо-контролируемых КИ. 2 Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 99 % пациентов которые получали бозентан и у 91 % - плацебо. 3 Головную боль отмечали 115 % пациентов которые получали бозентан и 98 % - плацебо. 4 Данные реакции также могут быть обусловлены основным

заболеванием. 5 Появление отеков и задержку жидкости отмечали 132 % пациентов которые получали бозентан и 109 % - плацебо. В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени неизвестной этиологии на фоне длительной терапии препаратом Бозентан у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями одновременно применяющих другие лекарственные препараты. Также зарегистрированы редкие случаи развития печеночной недостаточности. Эти наблюдения подтверждают необходимость обязательного ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Бозентан (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Применение у детей Неконтролируемые КИ у детей Профиль безопасности бозентана у детей (BREATHE-3: n = 19 бозентан 2 мг/кг 2 раза в день в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в базисных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали "приливы" крови (21 %) головную боль и изменение показателей функциональных "печеночных" тестов (16 % для каждой НЛР). Обобщенный анализ результатов неконтролируемых педиатрических исследований бозентана в лекарственной форме диспергируемые таблетки по 32 мг включал данные 100 детей с ЛАГ. Бозентан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза /день (n = 33) 2 мг/кг массы тела 3 раза/день (n = 31) или 4 мг/кг массы тела 2 раза /день (n = 36). В момент включения в исследование возраст 6 пациентов составлял от 3 месяцев до 1 года 15 пациентов - от 1 года до 2 лет и 79 пациентов - от 2 до 12 лет. Медиана продолжительности лечения составила 718 недель (от 04 до 258 недель). Профиль безопасности у детей по данным объединенного анализа был таким же как в основных исследованиях у взрослых пациентов с ЛАГ кроме частоты инфекционных осложнений которые были более частыми у детей чем у взрослых (69 % в сравнении с 413 %). Это отличие частично может быть объяснено более длительным лечением у детей (медиана 71.8 недель) в сравнении с взрослыми (медиана 174 недель). Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (25 %) легочная (артериальная) гипертензия (20 %) назофарингит (17 %) пирексия (15 %) рвота (13 %) бронхит (10 %) боль в животе (10 %) и диарея (10 %). Частота нежелательных явлений существенно не различалась у пациентов младше или старше 2 лет однако этот вывод основан на данных только 21 пациента в возрасте до 2 лет и 6 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 1 года. Нарушения функции печени и анемия/снижение гемоглобина наблюдались у 9 % и 5 % пациентов соответственно. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с персистирующей легочной артериальной гипертензией новорожденных (ПЛАГН FUTURE-4) 13 новорожденных получали диспергируемые таблетки бозентана в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/день 8 пациентов получали плацебо. Медиана продолжительности лечения бозентаном и приема плацебо составили соответственно 45 дня (от 05 до 10 дней) и 4 дня (от 25 до 65 дней). Самыми частыми

нежелательными явлениями у детей получавших бозентан и плацебо были соответственно анемия или снижение гемоглобина (7 и 2 пациентов) генерализованные отсеки (3 и 0 пациентов) и рвота (2 и 0 пациентов). Изменения лабораторных показателей Изменение показателей функциональных "печеночных" тестов В клинической практике применение бозентана сопровождалось дозозависимым повышением активности "печеночных" трансаминаз в течение 26 недель лечения которое развивалось постепенно и как правило бессимптомно. В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени и печеночной недостаточности. Механизм развития этих НЛР неясен. Повышенная активность "печеночных" трансаминаз может спонтанно нормализоваться на фоне применения препарата Бозентан в поддерживающей дозе или после ее снижения. Тем не менее прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). В 20 проведенных плацебо-контролируемых исследованиях повышение активности "печеночных" трансаминаз в 3 раза и более верхней границы нормы (ВГН) отмечено у 112 % пациентов получавших бозентан и у 24 % - плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН зарегистрировано у 36 % пациентов получающих бозентан и у 0.4 % - плацебо. Отмечено что на фоне лечения бозентаном повышение активности "печеночных" трансаминаз сочеталось с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) при отсутствии у пациентов обструкции желчевыводящих путей в 02 % случаев (5 пациентов) а на фоне применения плацебо в 03 % случаев (6 пациентов). При обобщенном анализе данных полученных у 100 детей с ЛАГ (неконтролируемые педиатрические исследования FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Extension) повышение активности "печеночных" трансаминаз в 3 раза и более ВГН наблюдалось у 2% пациентов. У 13 новорожденных с ПЛАГН (FUTURE-4) которые получали бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/день менее 10 дней (от 05 до 10 дней) не наблюдали повышения активности "печеночных" трансаминаз в 3 раза и более выше ВГН но через 3 дня после отмены бозентана у одного пациента был диагностирован гепатит. Гемоглобин В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина в сравнении с исходным до уровня ниже 100 г/л было отмечено у 8 % взрослых пациентов получающих бозентан. и у 39 % - плацебо (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). При обобщенном анализе данных полученных у 100 детей с ЛАГ (неконтролируемые педиатрические исследования FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Extension) снижение гемоглобина в сравнении с исходным до уровня ниже 100 г/л наблюдалось у 10 % пациентов. Снижение гемоглобина ниже 80 г/л отмечено не было. У 6 из 13 новорожденных с ПЛАГН (исследование FUTURE-4) отмечали снижение гемоглобина от исходно нормального до уровня ниже нижней границы нормы на фоне лечения бозентаном.

Передозировка

Бозентан применяли в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и в дозе до 2000 мг/день в течение 2 месяцев у пациентов с другими кроме ЛАГ заболеваниями. Наиболее часто встречающейся НЛР была головная боль от легкой до умеренной интенсивности. Тяжелая передозировка может привести к выраженному снижению АД требующему активной сердечно-сосудистой терапии. В пострегистрационном периоде зарегистрирован случай передозировки у мальчика-подростка после приема 10 000 мг бозентана который проявлялся тошнотой рвотой снижением АД головокружением повышенным потоотделением и нарушением четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 часов на фоне поддерживающей гипертензивной терапии. Бозентан не удаляется при гемодиализе.

Взаимодействие с другими препаратами

Бозентан является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4 и по данным исследованиям invitro возможно CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Бозентан и лекарственных средств метаболизм которых опосредован этими изоферментами их концентрация в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных средств метаболизм которых осуществляется с участием указанных выше изоферментов. Возможно после начала приема препарата Бозентан изменения его дозы или его отмены потребуется изменение дозы одновременно применяемых лекарственных средств. Бозентан подвергается метаболизму при участии изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование указанных изоферментов может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови (см. кетоконазол). Влияние ингибиторов изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При одновременном применении с ними следует соблюдать осторожность. Флуконазол и другие ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4: Одновременное применение бозентана с флуконазолом который ингибирует в основном изофермент CYP2C9 и лишь незначительно изофермент CYP3A4 может сопровождаться выраженным повышением концентрации бозентана в крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Бозентан и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазола итраконазола или ритонавира) и ингибитора изофермента CYP2C9 (вориконазола). Циклоспорин А: одновременное применение препарата Бозентан и циклоспорина А (ингибитора кальциневрина) противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). При одновременном приеме этих препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в крови повышается в 30 раз По сравнению с

применением одного бозентана. Равновесная концентрация бозентана в крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Механизмом данного взаимодействия вероятно является ингибирование циклоспорином транспортного белка ответственного за перенос бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина А (субстрат изофермента CYP3A4) в крови снижается приблизительно на 50 %. Данное изменение наиболее вероятно обусловлено индукцией изофермента CYP3A4 бозентаном. Такролимус сиролимус: одновременное применение с препаратом Бозентан в КИ не изучалось однако предполагается что концентрация бозентана в крови может увеличиваться по аналогии с одновременным применением с циклоспорином А. При совместном применении с препаратом Бозентан концентрация такролимуса и сиролимуса в крови может снижаться. В связи с этим Бозентан не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. При необходимости одновременного применения этих препаратов обязательно наблюдение за возможным развитием НЛР и контроль концентрации такролимуса и сиролимуса в крови. Глибенкламид: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза/день в течение 5 дней сопровождалось снижением концентрации глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в крови на 40 % и возможным значительным уменьшением гипогликемического эффекта препарата. Концентрация бозентана в крови также снижалась на 29 %. Кроме того у пациентов получавших комбинированную терапию возрастала частота повышения активности "печеночных" трансаминаз. И глибенкламид и бозентан оказывают ингибирующее воздействие на экспортную помпу солей желчных кислот (BSEP) что может объяснить повышение активности "печеночных" трансаминаз. Данная комбинация не рекомендуется. Нет данных о лекарственном взаимодействии бозентана с другими производными сульфонилмочевины. Рифампицин: при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза/день и рифампицина который является мощным индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 у 9 здоровых добровольцев в течение 7 дней концентрация бозентана в крови снижалась на 58 % а у отдельных пациентов - на 90 %. Как результат можно ожидать значительное снижение эффективности препарата Бозентан при совместном применении с рифампицином. Одновременное применение рифампицина и препарата Бозентан не рекомендуется. Данных о сочетанном применении бозентана с другими индукторами изофермента CYP3A4 такими как карбамазепин фенобарбитал фенитоин и Зверобой продырявленный недостаточно. Тем не менее при их одновременном применении можно ожидать снижения системного воздействия бозентана. Нельзя исключить и значительного снижения эффективности лечения. Лопинавир/ритонавир (и другие ингибиторы протеаз. действие которых усиливает ритонавир): при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза/день и комбинации лопинавир+ритонавир

400+100 мг 2 раза/день в течение 95 дней у здоровых добровольцев минимальная начальная концентрация бозентана в крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении одного бозентана. На 9 день концентрация бозентана в крови оказалась в 5 раз выше чем при приеме только бозентана. Ингибированные ритонавиром изофермента CYP3A4 и белка отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты приводит к снижению клиренса бозентана и вероятно лежит в основе данного взаимодействия. У пациентов одновременно принимающих бозентан и лопинавир+ритонавир или другие ингибиторы протеаз действие которых усиливает ритонавир необходим контроль переносимости препарата Бозентан. При одновременном применении с препаратом Бозентан в течение 95 дней отмечалось клинически незначимое снижение концентрации лопинавира и ритонавира (примерно на 14 % и 17 % соответственно). Тем не менее полная индукция бозентаном могла быть не достигнута поэтому возможность дальнейшего снижения концентрации ингибиторов протеаз исключить нельзя. Рекомендуется соответствующий контроль за ВИЧ-терапией. Подобные эффекты могут ожидаться и при применении других ингибиторов протеаз действие которых усиливает ритонавир (см. раздел "Особые указания и меры предосторожности при применении"). Другие антиретровирусные препараты: в связи с отсутствием данных специфические рекомендации в отношении других антиретровирусных препаратов не могут быть предоставлены. Учитывая выраженное токсическое действие невирапина на печень которое может усилить гепатотоксичность бозентана сочетанное применение этих препаратов не рекомендуется. Гормональные контрацептивы: при одновременном применении течение 7 дней препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза /день и одной дозы перорального контрацептива содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола отмечалось снижение AUC обоих компонентов (на 14 % и 31 % соответственно). У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56 % и 66 % соответственно. Таким образом только гормональная контрацепция независимо от пути введения препарата (внутрь инъекционно трансдермально или в виде имплантатов) не может считаться надежным контрацептивным средством. Варфарин: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 500 мг 2 раза/день в течение 6 дней приводит к снижению концентрации в крови как S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) так и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) на 29 % и 38 % соответственно. Опыт одновременного применения препарата Бозентан и варфарина у пациентов с ЛАГ не выявил клинически значимые изменения международного нормализованного отношения (МНО) или дозы варфарина (начальной дозы в сравнении с поддерживающей дозой). Кроме того частота изменений дозы варфарина в ходе исследований в связи с колебаниями МНО или в связи с развитием НЛР не отличались у пациентов получавших бозентан или плацебо. Не требуется изменения дозы

варфарина или других аналогичных антикоагулянтов для приема внутрь при добавлении к терапии препарата Бозентан. Тем не менее рекомендуется более частый контроль МНО. особенно в начале применения препарата Бозентан и при увеличении его дозы. Симвастатин: при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза/день в течение 5 дней концентрация симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) и его активного метаболита бета-гидроксикислоты снижается в крови на 34 % и 46 % соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в крови. Рекомендуется контроль концентрации холестерина в крови и соответствующая коррекция дозы симвастатина. Кетоконазол: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 625 мг 2 раза /день в течение 6 дней и кетоконазола мощного ингибитора изофермента CYP3A4 сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в крови. Изменение дозы препарата Бозентан не требуется. Несмотря на отсутствие данных исследований invivo предполагается что аналогичное повышение концентрации бозентана в крови ожидается при одновременном применении других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 например итраконазола и ритонавира. Тем не менее при одновременном применении бозентана и ингибитора изофермента CYP3A4 у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C9 существует риск более выраженного повышения концентрации бозентана что может способствовать появлению потенциально опасных НЛР. Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATHE-3]) в ходе которого 10 детей получали Бозентан одновременно с эпопростенолом указывают на то что после однократного и многократного применения Cmax и AUC бозентана были примерно одинаковыми у пациентов получавших и не получавших инфузии эпопростенола (см. раздел "Фармакологические свойства"). Силденафил: при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза/день (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза/день в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC бозентана - на 50 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении. Дигоксин: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 500 мг 2 раза/день в течение 7 дней сопровождается снижением AUC Cmax и Cmin дигоксина на 12 % 9 % и 23 % соответственно. Возможно в основе механизма этого взаимодействия лежит индукция гликопротеина Р. Клиническая значимость данного взаимодействия маловероятна. У детей Исследования лекарственного взаимодействия были проведены только у взрослых.

Особые указания

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препарата Бозентан не установлена. При ухудшении клинического состояния пациента целесообразно

рассмотреть назначение других средств рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например эпопростенола) (см. раздел "Способ применения и дозы"). Не установлено соотношение пользы и риска применения бозентана у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ. Бозентан можно назначать только в случае если систолическое давление АД выше 85 мм рт.ст. Не установлена способность препарата Бозентан влиять на заживление уже существующих дигитальных язв. Функции печени Повышение активности АСТ и/или АЛТ на фоне применения препарата Бозентан носит дозозависимый характер. Изменение активности "печеночных" трансаминаз обычно происходит в течение первых 26 недель терапии но может возникать и в более поздние сроки (см. раздел "Побочное действие"). Указанное повышение может частично объясняться конкурентным ингибированием выведения солей желчных кислот из гепатоцитов но возможно существуют и другие не вполне изученные механизмы приводящие к нарушению функции печени. Нельзя исключить накопление бозентана в гепатоцитах приводящее к нарушению функции печени. Нельзя исключить накопление бозентана в гепатоцитах приводящее к цитолизу и потенциально тяжелому повреждению печени а также иммунологические механизмы. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном применении бозентана с лекарственными средствами ингибиторами BSEP. такими как рифампицин глибенкламид и циклоспорин А хотя эти данные ограничены (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Необходим контроль активности "печеночных" трансаминаз (АЛТ АСТ) перед началом терапии препаратом Бозентан а затем 1 раз в месяц в период лечения. Кроме этого активность "печеночных" трансаминаз следует определять через 2 недели после каждого повышения дозы препарата. Рекомендации по контролю и лечению в случае повышения активности АЛТ/АСТ Активность АЛТ/АСТ>3 и ⩽5 раз выше ВГН Результат должен быть подтвержден при повторном определении активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ решение о продолжении лечения препаратом Бозентан возможно в сниженной дозе или его прекращении должно приниматься в каждом конкретном случае (см. раздел "Способ применения и дозы"). Контроль активности "печеночных" трансаминаз следует проводить по крайней мере каждые 2 недели. Если активность "печеночных" трансаминаз возвращается к исходным показателям нужно оценить возможность продолжения или возобновления приема препарата Бозентан в режиме указанном ниже. Активность АЛТ/АСТ>3 и ⩽8раз выше ВГН Результат должен быть подтвержден при повторном определении активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Бозентан а контроль активности "печеночных" трансаминаз проводить по крайней мере каждые 2 недели. Если активность "печеночных" трансаминаз вернулась к исходным показателям нужно оценить возможность возобновления приема препарата Бозентан в режиме указанном ниже. Активность АЛТ

/АСТ >8раз выше ВГН Терапию следует прекратить возобновление приема препарата Бозентан исключается. При сопутствующих клинических симптомах поражения печени т.е. при наличии: тошноты рвоты лихорадки болей в животе желтухи повышенной сонливости и слабости гриппоподобного синдрома (артралгии миалгии лихорадке) терапию препаратом Бозентан следует прекратить а возобновление приема препарата Бозентан исключается. Возобновление терапии Возобновить терапию препаратом Бозентан можно лишь в том случае если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск а активность "печеночных" трансаминаз вернулась к исходным (до начала лечения) показателям. Рекомендуется консультация врача-гепатолога. Терапию следует возобновлять согласно рекомендациям изложенным в разделе "Способ применения и дозы" настоящей инструкции. Активность "печеночных" трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Бозентан затем повторить контроль через 2 недели после чего выполнять изложенные выше рекомендации. Гемоглобин На фоне лечения препаратом Бозентан отмечено дозозависимое снижение гемоглобина (см. раздел "Побочное действие"). В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина связанное с применением бозентана не было прогрессирующим показатели гемоглобина стабилизировались после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется определять гемоглобин перед началом терапии препаратом Бозентан 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и в последующем - 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина следует провести дальнейшее обследование пациента для установления причины анемии и решения вопроса о необходимости проведения соответствующей терапии. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях анемии потребовавших переливания эритроцитарной массы (см. раздел "Побочное действие"). Терапия у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом Поскольку на фоне приема препарата Бозентан эффективность гормональных контрацептивных средств может снижаться а беременность способствует ухудшению течения ЛАГ и принимая во внимание данные о тератогенном действии выявленном у животных: - Препарат Бозентан может быть назначен женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом ТОЛЬКО на фоне применения надежных методов контрацепции и в случае отрицательного результата теста на беременность до начала лечения. - Метод гормональной контрацепции не следует применять как единственный в период лечения препаратом Бозентан. - Тест на беременность рекомендуется проводить 1 раз в месяц для установления беременности на ранних сроках. Подробную информацию см. в разделах "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" и "Применение при беременности и в период грудного вскармливания". Вено окклюзионная болезнь легких Случаи развития отека легких отмечены у пациентов с вено окклюзионной болезнью легких на фоне применения

сосудорасширяющих средств (в основном простациклина). Таким образом если во время лечения препаратом Бозентан у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких следует учитывать возможность наличия сопутствующего веноокклюзионного заболевания. В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития отека легких на фоне приема препарата Бозентан у пациентов с подозрением на веноокклюзионную болезнь легких. Пациенты с ЛАГ и сопутствующей левожелудочковой недостаточностью Специальных исследований у пациентов с ЛАГ и сопутствующей дисфункцией левого желудочка не проводили. Тем не менее 1611 пациентов (из них 804 - получали бозентан а 807 - плацебо) с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) лечили в среднем в течение 15 лет в плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании отмечено увеличение количества госпитализаций в связи с ХСН в течение первых 4-8 недель лечения бозентаном причиной которых могло быть увеличение задержки жидкости в организме. Задержка жидкости проявлялась быстрым увеличением массы тела снижением гемоглобина и усилением отеков нижних конечностей. По завершении исследования не было отмечено различий в числе госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и частоте смертельных исходов у пациентов принимавших бозентан или плацебо. Следовательно обследование пациентов должно быть направлено на выявление задержки жидкости (например увеличения массы тела) особенно в случае сопутствующей тяжелой систолической дисфункции. При появлении симптомов задержки жидкости пациенту следует назначить диуретики или увеличить их дозу. У пациентов с задержкой жидкости следует принимать решение о применении диуретиков до начала лечения препаратом Бозентан. ЛАГ и ВИЧ инфекция Опыт применения препарата Бозентан у пациентов с ЛАГ и ВИЧ инфекцией получавших антиретровирусную терапию ограничен. Результаты изучения взаимодействия бозентана и комбинации лопинавир+ритонавир при их совместном применении у здоровых добровольцев показали увеличение концентрации бозентана которая достигает максимальных значений в течение первых 4 дней (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). При назначении препарата Бозентан пациентам принимающим ингибиторы протеаз действие которых усиливает ритонавир следует уделять особое внимание переносимости препарата Бозентан особенно в начале лечения принимая во внимание риск развития артериальной гипотензии и изменение функциональных "печеночных" тестов. При одновременном применении препарата Бозентан и антиретровирусных препаратов нельзя исключить отсроченное негативное влияние на печень и развитие НЛР со стороны крови. Ввиду возможного взаимодействия связанного с индукцией бозентаном изоферментов системы цитохрома Р450 активность антиретровирусной терапии может снижаться поэтому у таких пациентов эффективность терапии ВИЧ необходимо тщательно контролировать. ЛАГ обусловленная тяжелой хронической обструктивной болезнью

легких (ХОБЛ) Эффективность и безопасность бозентана изучали в 12-недельном неконтролируемом исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате ХОБЛ тяжелого течения. Результаты исследования свидетельствуют о увеличении минутного объема вентиляции легких и снижении насыщения кислородом, из НЛР наиболее часто отмечалась одышка прекращавшаяся после отмены бозентана. Одновременное применение с другими лекарственными препаратами Одновременное применение препарата Бозентан и циклоспорина А противопоказано (см. раздел "Противопоказания"). Одновременное применение препарата Бозентан с глибенкламидом флуконазолом и рифампицином не рекомендуется. Более подробная информация указана в разделе "Взаимодействие с другими лекарственными средствами". Комбинированной терапии препаратом Бозентан и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Влияние препарата Бозентан на способность управлять транспортными средствами не изучалось. Тем не менее препарат Бозентан может вызывать выраженное снижение артериального давления сопровождающееся головокружением или потерей сознания и как следствие оказывать отрицательное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света места при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.