Инструкция по применению
Траклир таблетки диспергерируемые 32мг N56

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Патеон Франс
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Бозентан
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 32 мг
Срок годности: 60.0

Действующее вещество

Бозентан

Состав

Бозентана моногидрат 33.045 мг, что соответствует содержанию бозентана 32 мг. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая PH102 - 116.265 мг, кальция гидрофосфат - 101.5 мг, кроскармеллоза натрия - 11.6 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.9 мг, винная кислота - 7 мг, ароматизатор Тутти-Фрутти (идентичный натуральному) - 9 мг, аспартам (E951) - 3.7 мг, ацесульфам калия - 1.8 мг, магния стеарат - 3.19 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема бозентана. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь бозентана в более высоких дозах Cmax в плазме крови и AUC увеличиваются менее пропорционально дозе. Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ примерно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Всасывание: После приема препарат внутрь Cmax в плазме крови

достигается через 3-5 ч. Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50% и не зависит от приема пищи. Распределение: Бозентан в высокой степени (более 98%) связывается с белками плазмы крови, в основном, с альбумином. Бозентан не проникает в эритроциты. После однократного в/в введения в дозе 250 мг Vd составляет 18 л. Метаболизм и выведение: После однократного в/в введения бозентана в дозе 250 мг к его лиренс составляет 8.2 л/ч. T1/2 - 5.4 ч. При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно и составляет 50-65% от концентрации при однократном применении. Равновесное состояние достигается в течение 3-5 дней. Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Бозентан выводится через кишечник с желчью, менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками. В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, один из которых обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит преимущественно выводится с желчью. У взрослых пациентов концентрация активного метаболита в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с признаками холестаза системное воздействие этого метаболита может возрастать. Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. In vitro бозентан подавляет активность BSEP (помпа выведения солей желчных кислот). В исследованиях in vitro показано, что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизм которых опосредован данными изоферментами. Сравнение лекарственных форм: В перекрестном исследовании изучали параметры фармакокинетики у 16 взрослых здоровых добровольцев, которые принимали бозентан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 62.5 мг, или в лекарственной форме диспергируемые таблетки в дозе 64 мг (2 таб. по 32 мг). После приема диспергируемых таблеток концентрация бозентана в плазме крови оказалась ниже, чем после приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой (соотношение средних геометрических значений AUC0-∞ 0.87). Вид лекарственной формы не оказывал значимого влияния на Tmax и T1/2 бозентана. Фармакокинетика у пациентов особых групп: На основании результатов исследований предполагается, что на фармакокинетику бозентана у взрослых пациентов не оказывают существенного влияния такие факторы, как пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст. Дети: Исследования фармакокинетики бозентана проводили также у детей. Тем не менее, фармакокинетические характеристики бозентана у детей до 2 лет полностью не определены ввиду ограниченных данных у этой категории пациентов. Результаты исследования фармакокинетики у 19 детей с ЛАГ в возрасте от 3 до 15 лет при

однократном и многократном приеме внутрь бозентана в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут, свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана снижается со временем в полном соответствии с аутоиндукционными свойствами бозентана. Средние значения AUC (CV%) бозентана у детей, получающих бозентан в дозах 31.25 мг, 62.5 мг или 125 мг 2 раза/сут, составляли 3.496 (49%), 5.228 (79%) и 6.124 (27%) нг×ч/мл, соответственно, и были ниже среднего значения этого показателя (8.149 (47%) нг×ч/мл) у взрослых пациентов с ЛАГ, принимавших бозентан в дозе 125 мг 2 раза/сут. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составила, соответственно, 43%, 67% и 75% от соответствующих показателей у взрослых. Исследование диспергируемых таблеток у 36 пациентов с ЛАГ в возрасте от 2 до 11 лет не обнаружило пропорциональной зависимости фармакокинетических параметров от величины дозы, поскольку в равновесном состоянии концентрация бозентана в плазме крови и значения AUC оказались близки при приеме внутрь бозентана в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг массы тела 2 раза/сут соответственно (AUCtt: 3.577 и 3.371 нг×ч/мл). Общая системная экспозиция на фоне приема бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут у детей была примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых пациентов, при этом в большинстве случаев показатели экспозиции у детей и взрослых совпадали. В целом, в группе детей (n=31), принимавших бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут, его средняя суточная экспозиция составляла 8.535 нг×ч/мл, а AUCtt - 4.268 нг×ч/мл (CV: 61%). У детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет средняя суточная экспозиция составила 7.879 нг×ч/мл, а AUCtt - 3.939 нг×ч/мл (CV: 72%). У детей от 3 месяцев до 1 года (n=2) - AUCtt составляла 5.914 нг×ч/мл (CV: 85%), а у пациентов от 1 года до 2 лет (n=7) AUCtt - 3.507 нг×ч/мл (CV: 70%). У пациентов старше 2 лет (n=22) средняя суточная экспозиция бозентана составила 8.820 нг×ч/мл, а AUCtt - 4.410 нг×ч/мл (CV: 58%). Применение бозентана в дозе 2 мг/кг 3 раза/сут не приводило к повышению концентрации бозентана в плазме крови, и средняя суточная экспозиция при этом составляла 7.275 нг×ч/мл (CV: 83%, n=27). Полученные данные подтверждают, что концентрация бозентана в плазме крови достигает плато у детей при приеме в более низких дозах по сравнению со взрослыми. Кроме того, прием препарата в дозах выше 2 мг/кг 2 раза/сут (4 мг/кг 2 раза/сут или 2 мг/кг 3 раза /сут) не приводит к увеличению экспозиции бозентана у детей. В исследовании, проведенном у новорожденных, концентрации бозентана повышались медленно и продолжали увеличиваться после окончания первого приема препарата, демонстрируя низкую экспозицию (AUC0-12 в цельной крови 164 нг×ч/мл, n=11). В равновесном состоянии AUCtt составила 6.165 нг×ч/мл (CV: 133%, n=7), что сопоставимо с величиной экспозиции у взрослых пациентов с ЛАГ при приеме бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут, учитывая соотношения распределения препарата

в цельной крови и плазме крови, равное 0.6. Значимость полученных данных в отношении гепатотоксичности препарата не определена. На фармакокинетику бозентана не оказывают существенного влияния пол и сопутствующее применение эпопростенола. Нарушение функцииии 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 у 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 равновесной AUC бозентана составило 360 (212-613) нг×ч /мл, т.е. было в 4,7 раза выше, а среднее значение AUC активного метаболита Ro 48-5033 составило 106 (58.4-192) нг×ч/мл, т.е. в 12.4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (бозентан: среднее AUC: 76.1 [9.07-638] нг×ч/мл, Ro 48-5033: среднее AUC: 8.57 [1.28-57.2] 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 Траклир®ДТ противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степенями тяжести (класс В или С по классификации Чайлд-Пью). Нарушение функции почек: У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (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

Легочная артериальная гипертензия II-III ФК по классификации ВОЗ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения клинических симптомов, включая: Первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию,Вторичную легочную артериальную гипертензию на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких, Легочную артериальную гипертензию, ассоциированную с врожденными пороками сердца и с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера. Для снижения числа новых дигитальных язв у взрослых пациентов с системной склеродермией и дигитальными язвами (в случае, когда пациенты не могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Способ применения и дозы

Траклир;ДТ диспергируемые таблетки следует принимать внутрь утром и вечером, независимо от времени приема пищи. Подготовка к применению: Конструкция блистера, в котором размещены таблетки Траклир; ДТ, препятствует случайному доступу к ним детей. Для того, чтобы извлечь диспергируемую таблетку из блистера, необходимо: 1. По линии перфорации отделить от блистера одну ячейку, содержащую одну таблетку препарата. 2. Отогнуть края фольги в направлении стрелок и снять ее. 3. Выдавить таблетку из ячейки. Для получения жидкой формы препарата Траклир;ДТ диспергируемую таблетку следует растворить в воде. Для этого в ложку наливают немного воды и кладут в нее таблетку. Таблетка должна быть целиком покрыта водой. При перемешивании добиваются полного растворения таблетки. Пациент принимает полученный раствор. Для того, чтобы на ложке не осталось следов препарата, в нее добавляют еще немного воды и вновь проглатывают. Чтобы убедиться, что препарат принят полностью, нужно, по возможности, выпить еще стакан воды. При необходимости диспергируемую таблетку можно разделить на части, разламывая вдоль нанесенных на нее рисок. Для этого таблетку рисками вверх зажимают с двух сторон от риски большим и указательным пальцами и разламывают на равные части. Оставшаяся часть/части разделенной таблетки Траклир; ДТ может/могут храниться при температуре от 15° до 25°С, но должна/должны быть использована/ы в течение 7 дней. Легочная артериальная гипертензия: Лечение и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения ЛАГ. Дети. Изучение параметров фармакокинетики бозентана у детей свидетельствует о том, что концентрация бозентана в плазме крови у детей с ЛАГ в возрасте от 1 года до 15 лет в среднем оказывается ниже, чем у взрослых пациентов, и не повышается с увеличением дозы препарата Траклир; ДТ более 2 мг/кг массы тела или частоты приема с 2 до 3 раз/сут. Увеличение дозы препарата и кратности его приема, вероятно, не дают

дополнительного клинического эффекта. На основании этих фармакокинетических данных у детей с ЛАГ в возрасте 1 года и старше рекомендуется применять начальную и поддерживающую дозу 2 мг/кг массы тела утром и вечером. При персистирующей ЛАГ новорожденных (ПЛГН) эффективность препарата Траклир; ДТ в стандартной схеме лечения не доказана. Взрослые. Применение диспергируемых таблеток изучено только у детей. Результаты сравнительной биодоступности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток у взрослых показали более низкую экспозицию бозентана при приеме диспергируемых. Таким образом, применение диспергируемых таблеток у взрослых может быть рекомендовано в тех случаях, когда пациенты не могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой. У взрослых начальная доза составляет 62.5 мг 2 раза/сут (утром и вечером) в течение 4 недель, затем дозу можно увеличить до поддерживающей дозы, которая составляет 125 мг /сут. Этим рекомендациям необходимо следовать и при возобновлении приема препарата Траклир;ДТ после перерыва в лечении. Терапия в случае клинического ухудшения ЛАГ. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения в случае клинического ухудшения (например, при уменьшении дистанции ходьбы во время 6-минутного теста не менее чем на 10% по сравнению с исходными показателями), несмотря на применение препарата Траклир; ДТ в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе - не менее 4 недель). Однако у части пациентов при неэффективности препарата Траклир; ДТ после 8 недель применения, положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4-8 недель лечения. При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Траклир; ДТ целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Траклир; ДТ до 250 мг 2 раза/сут у некоторых пациентов, при недостаточной эффективности его дозы 125 мг 2 раза /сут, 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 гепатотоксического действия препарата Траклир; ДТ от его дозы. Действия в случае пропуска приема препарата: Если пациент забыл принять Траклир; ДТ, пропущенную дозу препарата следует принять как можно скорее, после чего лечение продолжают в обычном режиме. Не следует принимать одновременно 2 дозы препарата для восполнения пропущенной дозы. Прекращение терапии: Имеется ограниченный опыт внезапного прекращения терапии препаратом Траклир; ДТ у 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), на фоне альтернативной терапии. Рекомендуется регулярный контроль клинического состояния пациента в период отмены лечения. Если принято решение об отмене

препарата Траклир; ДТ, 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 Траклир; ДТ составляет 62.5 мг 2 раза /сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей дозы - 125 мг 2 раза/сут. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Траклир; ДТ после перерыва в лечении. Необходимо проводить регулярное исследование клинического состояния пациента для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения. Необходима тщательная оценка соотношения польза/риск, учитывая возможность гепатотоксического действия препарата Траклир; ДТ. Клинический опыт применения препарата по данному показанию не превышает 6 месяцев. Информация об эффективности и безопасности применения препарата Траклир; ДТ по данному показанию у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствует. Фармакокинетику препарата Траклир; ДТ у детей с данным заболеванием не изучали. Применение у пациентов особых групп: Не требуется коррекции дозы для пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью). Траклир; ДТ противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью). Для пациентов с нарушениями функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы препарата. У пациентов пожилого возраста старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

Противопоказания

— повышенная чувствительность к компонентам препарата— печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (классы B и C по классификации Чайлд-Пью)— исходное повышение активности печеночных трансаминаз: АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза от ВГН— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт.ст. у взрослых систолическое АД < 80% нижней границы нормы, соответствующей возрасту и полу ребенка)— одновременный прием циклоспорина А— применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции— беременность— период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные)— применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв (в связи с отсутствием клинических данных)— перстирующая ЛАГ новорожденных (ПЛГН)— детский возраст до 3 месяцев при ЛАГ— фенилкетонурия (препарат содержит аспартам).С осторожностью: — артериальная гипотензия— применение у детей в возрасте до 2 лет (опыт клинического применения ограничен).

Условия хранения

В сухом месте