МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004208-210317
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Бозенекс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бозенекс®

Международное непатентованное наименование: Бозентан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 62,5 мг. *Действующее вещество:* бозентана моногидрат 64,541 мг (в пересчете на бозентан 62,500 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал прежелатинизированный, глицерил дибегенат, повидон-К90, магния стеарат.

Пленочная оболочка: Опадрай розовый [гипромеллоза, титана диоксид (Е171), тальк, этилцеллюлоза, триацетин, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172)].

Дозировка 125 мг. *Действующее вещество:* бозентана моногидрат 129,082 мг (в пересчете на бозентан 125,000 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал прежелатинизированный, глицерил дибегенат, повидон-К90, магния стеарат.

Пленочная оболочка: Опадрай розовый [гипромеллоза, титана диоксид (Е171), тальк, этилцеллюлоза, триацетин, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172)].

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, допускается желтоватый оттенок.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство

Код АТХ: С02КХ01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ET_A и ET_B. Бозентан снижает как легочное, так и системное сосудистое сопротивление, приводя к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Нейрогормон эндотелин-1 (ЕТ-1) является одним из самых мощных среди известных в настоящий момент вазоконстрикторов, который также обладает способностью стимулировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование, и также проявляет противовоспалительную активность. Эти эффекты индуцируются при связывании эндотелина-1 (ЕТ-1) с рецепторами ET_A и ET_B, расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрации ЕТ-1 в тканях и плазме крови повышаются при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и болезни соединительной ткани, в том числе при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, системной гипертензии и атеросклерозе, что предполагает участие ЕТ-1 в патогенезе этих заболеваний. При ЛАГ и сердечной недостаточности, в отсутствии антагонизма рецепторов к ЕТ, повышенные концентрации ЕТ-1 строго коррелируют с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний.

Бозентан конкурирует с ЕТ-1 и другими ЕТ пептидами за связывание с ET_A и ET_B, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ET_A (Ki = 4,1 – 43 нмоль) по сравнению с рецепторами ET_B (Ki = 38 – 730 нмоль).

Бозентан специфически блокирует ЕТ рецепторы и не связывается с другими рецепторами.

При изучении ЛАГ на моделях животных показано , что длительное введение бозентана внутрь снижает легочное сосудистое сопротивление и способствует обратному развитию гипертрофии сосудов легких и правого желудочка. Показано, что при легочном фиброзе бозентан уменьшает накопление коллагена в легких. Результаты инвазивных исследований гемодинамики показали, что лечение бозентаном приводит к значительному повышению сердечного индекса, а также существенному снижению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в правом предсердии. Длительное (в течение 12 и 16 недель) лечение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированное со склеродермией) III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (блокаторами кальциевых каналов), диуретиками, кислородом и дигоксином, но не эпопростенолом, сопровождалось уменьшением выраженности симптомов ЛАГ и значительным увеличением толерантности к физическим нагрузкам (по результатам теста

с 6-минутной ходьбой). Эти эффекты отмечались через 4 недели, отчетливо проявлялись через 8 недель и сохранялись до 28 недель в подгруппе пациентов активного лечения.

В исследовании пациентов с ЛАГ II ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию вследствие ЛАГ и случаи смерти).

У пациентов с ЛАГ III ФК и пороками сердца в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера, увеличение среднего значения насыщения крови кислородом свидетельствовало о том, что бозентан не усугубляет гипоксемию, и что среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижается в группе бозентана.

При изучении бозентана у пациентов с ЛАГ III ФК в сочетании с ВИЧ-инфекцией показано повышение толерантности к физическим нагрузкам в сравнении с исходными данными.

В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку жизненно важных показателей. Средняя продолжительность приема бозентана составила 1,9 ± 0,7 лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов контролировали в среднем в течение 0,2 ± 0,6 лет. У большей части пациентов был подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72 %) и о пределен III ФК (84 %) по классификации ВОЗ. Показатель выживаемости в группе в целом (согласно оценке по методу Каплан-Майера) через 1 год лечения бозентаном составил 93 %, а через 2 года − 84 %. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплан-Майера были ниже.

Изучение эффективности у детей с ЛАГ. Исследование параметров фармакокинетики бозентана проводил и у детей с ЛАГ II-III ФК в возрасте от 3 до 15 лет в течение 12 недель терапии препаратом. Анализ гемодинамических показателей указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,5 л/мин/м^2, а также на умеренное снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) – до 389 дин-с\см^5.

Системная склеродермия с язвенным поражением конечностей. Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и язвенным поражением конечностей (в стадии обострения или в случаях, когда язвенное поражение отмечали в течение последнего года) показали, что в течение всего периода применения бозентана наблюдается достоверное уменьшение числа новых язвенных поражений конечностей по сравнению с плацебо.

У пациентов, получавших бозентан или плацебо в течение 16 недель, в среднем, отмечено 1,4 и 2,7 новых язвенных поражения, соответственно (p = 0,0042). В исследовании продолжительностью 24 недели число новых язвенных поражений конечностей у пациента составляло, в среднем, 1,9 и 2,7, соответственно (p = 0,0351). Влияние бозентана на скорость заживления язвенных поражений не установлено.

Фармакокинетика

Фармакокинетику бозентана подробно изучали в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Данные по изучению фармакокинетики у ограниченного числа пациентов с ЛАГ свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана у пациентов в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема препарата. После внутривенного (в/в) введения бозентана объем его распределения (V_d) и клиренс снижаются с увеличением дозы и повышаются со временем. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высокой дозы бозентана увеличение концентрация в плазме крови (C_{max}) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

Всасывание. Абсолютная биодоступность бозентана, у здоровых добровольцев после приема внутрь, составляет около 50 %, прием пищи не влияет на биодоступность. C_{max} 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 введения в/в в дозе 250 мг V_d составляет 18 л.

Метаболизм и выведение. После однократного введения в/в в дозе 250 мг клиренс — 8,2 л/ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 5,4 ч. При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно и составляет 50–65 % от концентрации при однократном применении. Вероятно, снижение концентрации бозентана обусловлено аутоиндукцией ферментов печени. Равновесное состояние достигается в течение 3–5 дней. Бозентан выводится через кишечник с желчью после завершения метаболизма в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Менее 3 % принятой дозы внутрь выводится почками. В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, но только один из них 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 Р-гликопротеина. *In vitro* бозентан подавляет активность BSEP (*Bile Salt Export Pump*, насос выведения солей желчных кислот) в культурах гепатоцитов. В исследованиях *in vitro* показано, что бозентан не оказывает значимый ингибирующий эффект на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

На основании исследований всех параметров можно предположить, что на фармакокинетику бозентана у взрослых не оказывают существенное влияние такие факторы, как пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст пациента.

Дети старше 2-х лет. Фармакокинетические параметры при однократном и многократном применении бозентана в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, изучали у детей с ЛАГ, дозу препарата подбирали на основании массы тела пациентов (AC-052-356 [BREATHE-3]). Воздействие бозентана снижалось со временем по характерной для бозентана кривой, обусловленной способностью бозентана к аутоиндукции. Средние значения AUC (CV%) у детей, получающих бозентан 2 раза в сутки в дозах 31,25 мг, 62,5 мг и 125 мг, составляли 3,496 нг*ч/мл (49 %), 5,428 нг*ч/мл (79 %) и 6,124 (27 %) нг*ч/мл соответственно, и были ниже, чем значения 8,149 нг*ч/мл (47 %) у взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали 125 мг бозентана. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10–20 кг, 20–40 кг и более 40 кг составила 43 %, 67 % и 75 % от соответствующих показателей у взрослых.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) не отмечено существенных изменений показателей фармакокинетики бозентана. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкими нарушениями функции печени значения AUC бозентана в равновесном состоянии выше на 9 %, а активного метаболита Ro 48-5033 — на 33 %. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, AUC бозентана в равновесном состоянии оказалось в 4,7 раза выше, а активного метаболита Ro 48-5033 — в 12,4 раза выше, чем у пациентов ЛАГ с сохранной функцией почек.

Фармакокинетика бозентана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучена. Рекомендуется избегать применения

препарата Бозенекс® у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) 15-30 мл/мин) концентрация в плазме крови бозентана снижается примерно на 10 %. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы. Применение бозентана у пациентов, которым проводится гемодиализ, не изучено. 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 к применению

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) 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 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.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата;
- нарушение функции печени умеренной и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);
- исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансфераза (АСТ) и/или аланинаминотрансфераза (АЛТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН);
- одновременное применение с циклоспорином А;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 85 мм рт. ст. у взрослых или систолическое АД < 80 % нижней границы нормы, соответствующей возрасту и полу ребенка);
- беременность;

- применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- период грудного вскармливания;
- применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв (в связи с отсутствием клинических данных);
- детский возраст до 3-х лет (твердая лекарственная форма);
- не рекомендуется одновременное применение препарата с глибенкламидом, флуконазолом, рифампицином, мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»).

С осторожностью

Артериальная гипотензия; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); легкие нарушения функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения); сопутствующая левожелудочковая недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и фетотоксическое действие). Клинических исследований по применению препарата у женщин при беременности не проводили. Возможный риск применения бозентана во время беременности не изучен. Применение препарата Бозенекс® при беременности противопоказано.

Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. Перед началом лечения препаратом Бозенекс® у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует подтвердить отсутствие беременности, врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациентам следует начать применение надежных методов контрацепции. Пациенты и врачи, которые назначают лечение, должны учитывать, что вследствие фармакокинетического взаимодействия препарат Бозенекс® может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем (ТТС) или имплантатов), как единственный; им необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции. Если имеются сомнения в отношении используемого метода контрацепции, для индивидуального подбора надежного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу. Учитывая снижение эффективности

гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Бозенекс® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Грудное вскармливание. Не установлено, выделяется ли бозентан в грудное молоко. В период лечения препаратом Бозенекс® грудное вскармливание следует отменить.

Фертильность. В доклинических исследованиях выявлено влияние на семенники. Результаты клинического исследования показали, 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 у мужчин. Нельзя исключить неблагоприятное влияние длительного лечения бозентаном на сперматогенез у пациентов-мальчиков.

Способ применения и дозы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь утром и вечером, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая водой.

Лечение ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV ФК по классификации ВОЗ

Применение у взрослых

Начальная доза препарата Бозенекс® составляет 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей 125 мг 2 раза в сутки.

Терапия в случае клинического ухудшения ЛАГ. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения в случае клинического ухудшения (например, при уменьшении дистанции по результатам теста с 6-минутной ходьбой не менее чем на 10 % по сравнению с исходными показателями), несмотря на применение препарата Бозенекс® в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе – не менее 4 недель). Однако у части пациентов при неэффективности препарата Бозенекс® после 8 недель применения, положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4 – 8 недель лечения. При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лучения препаратом Бозенекс®, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Бозенекс® 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 гепатотоксического действия препарата Бозенекс® от его дозы.

Прекращение терапии. Имеется ограниченный опыт наблюдений за пациентами после внезапного прекращения терапии препаратом Бозенекс®. Сведений о клинически значимом ухудшении течения ЛАГ в результате резкой отмены препарата нет. Тем не менее, чтобы снизить риск клинического ухудшения состояния пациентов и предотвратить синдром отмены, дозу препарата рекомендуется снижать постепенно (уменьшая ее наполовину в течение 3–7 дней), одновременно начиная проведение альтернативной терапии.

Снижение новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии.

Назначение лечения и наблюдение за ним должен осуществлять только врач, имеющий опыт лечения системной склеродермии. У взрослых пациентов начальная доза препарата Бозенекс® составляет 62,5 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 Бозенекс® после перерыва в лечении. Клинический опыт применения препаратов бозентана 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.

Применение у детей. Данные об эффективности и безопасности применения препаратов бозентана по данному показанию у пациентов младше 18 лет отсутствуют.

Применение в особых группах пациентов

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы препарата. Применения препарата Бозенекс® у пациентов с печеночной недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести следует избегать (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек, не требуется коррекция дозы препарата. У пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы препарата.

Применение у пожилых пациентов. У пациентов старше 65 лет не требуется коррекция дозы препарата.

Применение у детей старше 3 лет и у пациентов с низкой массой тела

Легочная артериальная гипертензия

У детей с ЛАГ старше 3 лет, а также пациентам с низкой массой тела (менее 40 кг) препарат Бозенекс® применяется в дозах, исходя из расчета массы тела ребенка/пациента.

Масса тела	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
от 10 до 20 кг	1 раз в день 31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг)	2 раза в день 31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг)
от 20 до 40 кг	2 раза в день 31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг)	2 раза в день 62,5 мг
более 40 кг	2 раза в день 62,5 мг	2 раза в день 125 мг

Данные о применении препарата у пациентов с массой тела до 40 кг ограничены. Для подбора дозы таким больным, пожалуйста, используйте информацию, указанную в таблице подбора доз у детей с ЛАГ.

Побочное действие

В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 пациентов получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг и 1838 пациентов получали плацебо. Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель.

Наиболее часто (у 1 % и более получающих бозентан и у 0,5 % получающих плацебо), отмечали головную боль (11,5 % против 9,8 %), отеки нижних конечностей и/или задержку жидкости (13,2 % против 10,9 %), повышение активности «печеночных» трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10,9 % против 4,6 %) и анемию/снижение гемоглобина (9,9 % против 4,9 %).

Применение бозентана ассоциируется с дозозависимым повышением активности «печеночных» трансаминаз и снижением гемоглобина.

Побочные реакции в 20 плацебо-контролируемых исследованиях бозентана в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Побочные реакции, сообщения о которых получены на постмаркетинговом этапе применения препарата, включены с частотой встречаемости, указанной в ходе 20 плацебо-контролируемых исследований, и отмечены *курсивом*.

Категории частоты не учитывают такие факторы, как продолжительность применения бозентана, данные анамнеза, исходные клинические данные. В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности. Клинически значимых различий по побочным реакциям, указанным в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям, не отмечено.

Системно-органный класс	Частота	Побочные реакции
Со стороны крови и	часто	анемия, снижение гемоглобина

лимфатической системы	частота неизвестна	*анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфузии*
	нечасто	*тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения*
Со стороны иммунной системы	часто	реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд, кожная сыпь)[1]
	редко	*анафилактические реакции и/или ангионевротический отек*
Со стороны нервной системы	очень часто	головная боль[2]
	часто	обморок[3]
Со стороны сердечно-сосудистой системы	часто	*ощущение сердцебиения*[3], «приливы» крови к коже лица, *снижение АД*[3]
Со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	гастроэзофагеально рефлюксная болезнь, диарея
Нарушение 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 желтухи*
	редко	*цирроз печени, печеночная недостаточность*
Со стороны кожи и подкожных тканей	часто	эритема
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	отек слизистой оболочки носа
Общие расстройства и нарушения в месте введения	очень часто	периферические отеки, задержка жидкости[4]

[1] Реакция повышенной чувствительности были отмечены у 9,9 % пациентов, которые получали бозентан, и у 9,1 % – плацебо.

[2] Головную боль отмечали 11,5 % пациентов, которые получали бозентан и 9,8 % – плацебо.

[3] Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

[4] Появление периферических отеков и задержку жидкости отмечали 13,2 % пациентов, которые получали бозентан и 10,9 % – плацебо.

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при длительном применении бозентана у пациентов с тяжелыми

сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих многочисленные лекарственные препараты. Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени. Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Бозенекс®.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (АС-052-356[BREATH-3]).

Профиль безопасности применения бозентана у детей (BREATH-3: n = 19, бозентан 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в опорных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали «приливы» крови к коже лица (21 %), головную боль и повышение активности «печеночных» трансаминаз (16 % для каждой побочной реакции).

Изменение лабораторных показателей

Изменение активности «печеночных» трансаминаз. В клинической программе дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдалось в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно, как правило, бессимптомно. В постмаркетинговый период были получены сообщения о редких случаях развития у больных цирроза печени и недостаточности функции печени. Механизм возникновения указанных выше побочных реакций неясен. Активность «печеночных» трансаминаз может спонтанно снижаться при продолжении лечения без изменения дозы препарата Бозенекс® или после ее снижения, тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться.

В 20 проведенных исследованиях отмечено повышение активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более у 11,2 % пациентов, получавших бозентан, и у 2,4 % — плацебо. Повышение в 8 и более раз выше верхней границе нормы (ВГН) отмечено у 3,6 % пациентов, получающих бозентан, и у 0,4 % — плацебо. Отмечено, что повышение активности «печеночных» трансаминаз ассоциировано с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) у пациентов при отсутствии обструкции желчевыводящих путей в 0,2 % случаев (5 пациентов), получающих бозентан, и в 0,3 % случаев (6 пациентов) — плацебо.

Гемоглобин. Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8 % пациентов, получающих бозентан, и у 3,9 % — плацебо.

Передозировка

Бозентан применялся в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и 2000 мг/сутки в течение 2 месяцев у пациентов с другими заболеваниями, помимо легочной артериальной гипертензии. Наиболее часто встречающимся симптомом передозировки была головная боль легкой или умеренной степени интенсивности.

Передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения. Зарегистрирован случай передозировки бозентана у мальчика-подростка после приема 10 000 мг, в результате которого отмечалась тошнота, рвота, выраженное снижение АД, головокружение, повышенное потоотделение, нарушение четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 ч, при этом проводилась коррекция выраженного снижения АД. Бозентан не удаляется при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP и его изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование изофермента CYP3A4 повышает концентрацию в плазме крови бозентана (см. кетоконазол). Влияние ингибирования изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с флуконазолом, который в основном оказывает ингибирующее воздействие на изофермент CYP2C9 и лишь незначительное — на изофермент CYP3A4, может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение бозентана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (например, вориконазол). Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. По данным исследованиям *in vitro* предполагается так же роль индуктора изофермента CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Бозенекс® и лекарственных препаратов, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, концентрация их в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется с участием этих же изоферментов. Возможно, потребуется коррекция дозы одновременно применяемых лекарственных средств после начала приема препарата Бозенекс®, изменения его дозы или отмены.

Циклоспорин: одновременное применение препарата Бозенекс® и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в монотерапии. Равновесная концентрация (C_{ss}) бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в монотерапии. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление

бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом снижается почти на 50 %.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с бозентаном в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с циклоспорином. Концентрация в плазме крови такролимуса и сиролимуса может снижаться при совместном применении с бозентаном. В связи с этим, препарат Бозенекс® не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости применения данной комбинации обязателен контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови.

Глибенкламид: при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней снижается концентрация глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40 %, что может сопровождаться значительным снижением гипогликемического эффекта глибенкламида. Концентрация бозентана в плазме крови также снижается на 29 %. Кроме того, у пациентов, получающих сопутствующее лечение, возрастает риск повышения активности «печеночных» трансаминаз. Оба активных вещества, глибенкламид и бозентан, оказывают ингибирующее воздействие на насос транспорта солей желчных кислот, за счет чего можно объяснить повышение активности «печеночных» трансаминаз. В связи с вышеуказанным, Бозенекс® не следует применять одновременно с глибенкламидом. Нет данных о возможном лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонилмочевины.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки и перорального контрацептива для однократного приема — комбинированного препарата, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, — отмечалось снижение AUC для его компонентов на 14 % и 31 % соответственно. У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56 % и 66 % соответственно. Таким образом, гормональная контрацепция не может считаться достаточно эффективной, независимо от пути введения препарата (внутрь, инъекционно, трансдермально или в виде имплантатов) во время приема препарата Бозенекс®.

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с бозентаном в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней снижается концентрация S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 29 % и 38 % соответственно. Опыт одновременного применения бозентана и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клинически изменениями Международного Нормализованного Отношения (МНО) и дозы варфарина (на момент окончания

исследования по сравнению с исходными значениями). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина во время исследования в связи с изменениями МНО или в связи с побочным действием не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекция дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Бозенекс®. Однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Бозенекс® и на этапах увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении в течение 5 дней бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активной формы β-гидроксикислоты в плазме крови на 34 % и 46 % соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и препарата Бозенекс® рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение в течение 6 дней бозентана в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Коррекция дозы препарата Бозенекс® не проводится.

Повышение концентрации бозентана в плазме крови предполагается также при одновременном применении итраконазола и ритонавира, несмотря на отсутствие подтверждения в исследованиях *in vivo*. Тем не менее, при комбинации бозентана с ингибитором CYP3A4 у пациентов со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C9 существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может увеличивать частоту и выраженность побочных эффектов препарата.

Рифампицин: при одновременном применении у здоровых добровольцев в течение 7 дней бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки и рифампицина, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58 %, а у отдельных пациентов — на 90 %. Вследствие этого, возможно значимое снижение эффекта препарата Бозенекс® при совместном применении с рифампицином. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, а также препаратами, в состав которых входит зверобой продырявленный, недостаточно, тем не менее, с большой долей вероятности при их совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Бозенекс®.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATH-3]), в ходе которого 10 детей получали бозентан в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что

после однократного и многократного приема этих препаратов C_{max} бозентана в плазме крови и AUC были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузию эпопростенола.

Силденафил: при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC силденафила на 63 % и повышение AUC бозентана — на 50 %. Изменения концентраций веществ в плазме не имеют клинической значимости, коррекция доз препаратов не требуется.

Дигоксин, нимодипин, лозартан: одновременное применение бозентана в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови AUC, C_{max} и минимальной начальной концентрации (C_{min}) на 12 %, 9 % и 23 % соответственно. Механизм этого взаимодействия, возможно, связан с влиянием на гликопротеин Р. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

Одновременное применение нимодипина или лозартана не оказывает влияние на экспозицию бозентана.

Лопинавир/ритонавир (и другие протеазные ингибиторы повышенной активности): при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза в сутки и комбинации лопинавир + ритонавир 400 + 100 мг 2 раза в сутки в течение 9,5 дней у здоровых добровольцев C_{min} бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. C_{ss} бозентана в плазме крови на 9-й день оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и транспортного белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, тем самым снижает клиренс бозентана, и вероятно, таким образом можно объяснить механизм данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих Бозенекс® и препараты, содержащие комбинацию лопинавир + ритонавир или другие протеазные ингибиторы повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Бозенекс®. При совместном применении с бозентаном в течение 9,5 дней, концентрации лопинавира и ритонавира снижаются до клинически незначимого уровня (примерно на 14 % и 17 % соответственно). Необходим контроль эффективности проводимой терапии ВИЧ. Предполагается, что другие протеазные ингибиторы повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие протеазные ингибиторы повышенной активности: в связи с отсутствием данных, не могут быть даны специфические рекомендации по применению бозентана с другими ЛС данной группы. В связи с выраженным токсическим влиянием на печень невирапина,

который также может усилить неблагоприятное воздействие бозентана на печень, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

Особые указания

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препаратов бозентана 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. Препарат Бозенекс® можно назначать только в случае, если систолическое АД не выше 85 мм рт. ст. Не установлена способность препаратов бозентана влиять на заживление уже существующих дигитальных язв.

Функция печени. Повышение активности АСТ, АЛТ в связи с приемом бозентана носит дозозависимый характер. Изменения активности «печеночных» трансаминаз обычно происходят в течение первых 26 недель терапии, но могут возникать и в более поздние сроки. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном приеме с бозентаном лекарственных препаратов Бозенекс®, лекарственных средств подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) перед началом терапии препаратом Бозенекс®, а затем 1 раз в месяц в период лечения.

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ/АЛТ в 3-5 раз выше ВГН: провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу или отменить препарат Бозенекс®; контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Бозенекс® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 5–8 раз выше ВГН: провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Бозенекс®; контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность возобновления приема препарата Бозенекс® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 8 и более раз выше ВГН: терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Бозенекс® исключается.

При ассоциированных клинических симптомах поражения печени, т. е. в случае появления тошноты, рвоты, повышенной температуры тела, болей в животе, желтухи, повышенной утомляемости и апатии, при гриппоподобных симптомах (артралгия, миалгия, лихорадка) **терапию препаратом Бозенекс® следует прекратить, возобновление приема препарата Бозенекс® не рекомендуется.**

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Бозенекс® можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений и активность «печеночных» трансаминаз не превышает значений, зафиксированных до начала лечения препаратом Бозенекс®. Рекомендуется проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом, специализирующимся в области заболеваний печени и желчевыводящих путей. Терапию следует возобновлять, соблюдая рекомендации, изложенные в инструкции по применению препарата, в разделе «Способ применения и дозы». **Активность «печеночных» трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Бозенекс®, затем повторить контроль, следуя рекомендациям врача, после чего вернуться к схеме регулярного контроля.**

Гемоглобин. Терапия с применением бозентана ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях связанное с применением бозентана снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется контроль данного показателя перед началом терапии препаратом Бозенекс®, через 1 и 3 месяца терапии и в последующем — 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии.

Терапия у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. Поскольку на фоне приема препарата Бозенекс® эффективность гормональных контрацептивных средств может снижаться, а беременность способствует ухудшению течения ЛАГ, и принимая во внимание данные о тератогенном действии, выявленном у животных:

- препарат Бозенекс® 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 Бозенекс®;
- тест на беременность рекомендуется проводить 1 раз в месяц для установления беременности на ранних сроках.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых. В исследовании АС-052-402 изучали влияние на сперматогенез бозентана при приеме в дозе 62,5 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель, а затем — 125 мг в день в течение 5 месяцев. В исследование были включены 25 взрослых мужчин с ЛАГ III и IV ФК при исходно неизмененной спермограмме; проводили анализ данных, полученных у 23 пациентов, двое пациентов были исключены в связи с побочными эффектами, не имеющими отношения к изменению сперматогенеза. У большинства пациентов (n = 22) спустя 6 месяцев лечения общее количество спермы наблюдалось в пределах нормальных значений, не установлено изменений морфологии, подвижности сперматозоидов, изменений гормонального статуса. Только у одного пациента в спермограмме отмечены признаки олигоспермии через 3 месяца лечения бозентаном, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 недель. Через 2 месяца после отмены бозентана общее количество спермы у этого пациента вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у пациентов. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к которым относится препарат Бозенекс®, на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований бозентана.

Вено-окклюзионная болезнь легких. Следует учитывать возможность сопутствующего вено-окклюзионного заболевания, если на фоне приема препарата Бозенекс® у больных с ЛАГ появляются признаки отека 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) наблюдали в среднем в течение 1,5 лет в плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании отмечено увеличение количества госпитализации в связи с ХСН в течение первых 4-8 недель лечения бозентаном, причиной которых могло быть увеличение задержки жидкости в организме. Быстрое увеличение массы тела, снижение гемоглобина и усиление отеков нижних конечностей могут быть симптомами задержки жидкости в

организме. По завершении исследования не было отмечено различий в числе госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и показателе смертности у пациентов, принимавших бозентан или плацебо. Следовательно, обследование пациентов должно быть направлено на выявление задержки жидкости (например, увеличение массы тела), особенно в случае сопутствующей тяжелой систолической дисфункции. При появлении симптомов задержки жидкости пациенту следует назначить диуретики или увеличить их дозу. Решение о применении диуретиков в связи с задержкой у пациента жидкости следует принимать до начала лечения препаратом Бозенекс®.

Задержка жидкости и ухудшение течения ЛАГ. Периферические отеки — один из клинических симптомов ЛАГ, в то же время при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов ухудшение ЛАГ наблюдается часто. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых по показаниям ЛАГ и дигитальных язв, периферические отеки и задержка жидкости в организме были отмечены у 13,2 % пациентов, получающих бозентан, и у 10,9 % — плацебо. Кроме того, в постмаркетинговый период получены многочисленные сообщения о задержке жидкости в организме у пациентов в течение первых недель применения бозентана. В связи с этим, пациентам назначают прием диуретиков, проводят контроль потребления жидкости и диуреза, при ухудшении течения сердечной недостаточности необходима госпитализация. Если отмечается клинически выраженная задержка жидкости в организме, независимо от того, сопровождается она увеличением массы тела или нет, следует провести обследование для уточнения причины задержки жидкости в организме (применение препарата Бозенекс® или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Бозенекс® или его отмены.

ЛАГ, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией. Данные о применении бозентана у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничены. Результаты изучения взаимодействия при совместном применении бозентана и комбинации лопинавир + ритонавир у здоровых добровольцев показали, что концентрация бозентана увеличивается, достигая максимальных значений в течение 4 дней.

Необходим контроль переносимости терапии препаратом Бозенекс® у пациентов, получающих ритонавир в комбинации с протеазными ингибиторами повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Бозенекс® и антиретровирусных препаратов возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и показатели клинического анализа крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов

цитохрома Р450 (CYP), активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

ЛАГ в результате ХОБЛ. Эффективность и безопасность применения бозентана изучали в поисковом 12-недельном исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате тяжелой ХОБЛ (стадия 3 по международной классификации GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости минутной вентиляции легких и снижении сатурации кислорода; из побочных эффектов наиболее часто отмечена одышка, выраженность которой уменьшалась при отмене бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Глибенкламид: не рекомендуется одновременное применение препарата Бозенекс® и глибенкламида в связи с риском повышения активности «печеночных» трансаминаз. Для лечения сахарного диабета у пациентов, применяющих препарат Бозенекс®, следует применять другие гипогликемические средства для приема внутрь или инъекции инсулина.

Флуконазол: одновременное применение флуконазола и препарата Бозенекс® не рекомендуется. Комбинированное лечение не изучалось, но при одновременном применении возможно значительное повышение концентрации бозентана в плазме крови.

Рифампицин: одновременное применение препарата Бозенекс® и рифампицина не рекомендуется.

Применения сочетания препарата Бозенекс® и ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами

Влияние препарата Бозенекс® на способность управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось, но, учитывая, что препарат Бозенекс® может вызывать головокружение, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 62,5 мг и 125 мг.

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ белого цвета и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения: В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Производитель:

АО «ИИХР»,

141400, Россия, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 1Б

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии от потребителей:

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»,

141345, Россия, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный р-он, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Т./ф.: +7 (495) 956-29-30

www.sotex.ru

Генеральный директор
АО «ИИХР» Д.В. Кравченко