МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004208- 100517
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Бозенекс®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 62,5 мг, 125 мг

АО «ИИХР», Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 100517 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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.	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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **определен** 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 **проводили** у детей с ЛАГ II-III ФК в возрасте от 3 до 15

Старая редакция	Новая редакция
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**.	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.	*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.	У пациентов, получавших бозентан или плацебо в течение 16 недель, в среднем, отмечено 1,4 и 2,7 новых язвенных **поражений**, 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	***Фармакокинетика***
Фармакокинетику бозентана подробно изучали в исследованиях с участием	Фармакокинетику бозентана подробно изучали в исследованиях с участием

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 **концентрации** 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 Р450 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	*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 Р450 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	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.	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 (АС-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	*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 (АС-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

Старая редакция	Новая редакция
(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).	(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).

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 **лечения** 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
показанию у пациентов младше 18 лет отсутствуют.	показанию у пациентов младше 18 лет отсутствуют.
Применение в особых группах пациентов	***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 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.	*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 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	***Применение у детей старше 3 лет и у пациентов с низкой массой тела***
Легочная артериальная гипертензия	*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.	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)

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)

Старая редакция	Новая редакция
<table><tr><td>от 20 до 40 кг</td><td>2 раза в день 31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг)</td><td>2 раза в день 62,5 мг</td></tr><tr><td>более 40 кг</td><td>2 раза в день 62,5 мг</td><td>2 раза в день 125 мг</td></tr></table> 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.	<table><tr><td>от 20 до 40 кг</td><td>2 раза в день 31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг)</td><td>2 раза в день 62,5 мг</td></tr><tr><td>более 40 кг</td><td>2 раза в день 62,5 мг</td><td>2 раза в день 125 мг</td></tr></table> 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	**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

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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.</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>Системно-органный класс</th><th>Частота</th><th>Побочные реакции</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Со стороны крови и лимфатической системы</td><td>часто</td><td>анемия, снижение гемоглобина</td></tr>
<tr><td>частота неизвестна</td><td>анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфуз</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>Системно-органный класс</th><th>Частота</th><th>Побочные реакции</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Со стороны крови и лимфатической системы</td><td>часто</td><td>анемия, снижение гемоглобина</td></tr>
<tr><td>частота неизвестна</td><td>анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфуз</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
		ии			*ии*
	нечасто	*тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения*		нечасто	*тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения*
Со стороны иммунной системы	часто	реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд, кожная сыпь)[1]	*Со стороны иммунной системы*	часто	реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд, кожная сыпь)[1]
	редко	*анафилактические реакции и/или ангионевротический отек*		редко	*анафилактические реакции и/или ангионевротический отек*
Со стороны нервной системы	очень часто	головная боль[2]	*Со стороны нервной системы*	очень часто	головная боль[2]
	часто	обморок[3]		часто	обморок[3]
Со стороны сердечно-сосудистой системы	часто	*ощущение сердцебиения*[3], «приливы» крови к коже лица, *снижение АД*[3]	*Со стороны сердечно-сосудистой системы*	часто	*ощущение сердцебиения*[3], «приливы» крови к коже лица, *снижение АД*[3]
Со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея	*Со стороны желудочно-кишечного тракта*	часто	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	очень часто	изменение показателей функции печени	*Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей*	очень часто	изменение показателей функции печени
	нечасто	*повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита*		нечасто	*повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита*

Старая редакция			Новая редакция		
		(включая возможное обострение существующего гепатита) и/или желтухи			*(включая возможное обострение существующего гепатита) и/или желтухи*
	редко	*цирроз печени, печеночная недостаточность*		редко	*цирроз печени, печеночная недостаточность*
Со стороны кожи и подкожных тканей	часто	эритема	*Со стороны кожи и подкожных тканей*	часто	эритема
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	отек слизистой оболочки носа	*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]	*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

[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

Старая редакция	Новая редакция
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®.	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 (AC-052-356[BREATH-3]).	*Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (AC-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).	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 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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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 **граница** 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.	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 **границы** 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.
Особые указания У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препаратов бозентана не установлена. При ухудшении клинического состояния пациента целесообразно рассмотреть назначение других средств,	**Особые указания** У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препаратов бозентана не установлена. При ухудшении клинического состояния пациента целесообразно рассмотреть назначение других средств,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 средств подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Генеральный директор
АО «ИИХР» Д. В. Кравченко

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО ОГРН 1085074002288 «Исследовательский Институт Химического Разнообразия» Chemical Diversity Research Institute, Joint Stock Company МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, г.ХИМКИ