МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002509-020517
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ТРАКЛИР® (TRACLEER®)

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Траклир®

Международное непатентованное наименование: бозентан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка 62,5 мг содержит:

Активное вещество: бозентан 62,5 мг (в виде моногидрата);

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 6,959 мг, крахмал прежелатинизированный 3,125 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,750 мг, повидон К90 0,825 мг, глицерил трибегенат 2,475 мг, магния стеарат 0,825 мг; *пленочная оболочка* - гипромеллоза 1,560 мг, триацетин 0,200 мг, тальк 0,720 мг, титана диоксид CI 77891, E171 0,991 мг, железа оксид желтый CI 77492, E172 0,007 мг, железа оксид красный CI 77491, E172 0,002 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) 0,520 мг.

1 таблетка 125 мг содержит:

Активное вещество: бозентан 125,000 мг (в виде моногидрата);

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 13,918 мг, крахмал прежелатинизированный 6,250 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 7,500 мг, повидон К90 1,650 мг, глицерил трибегенат 4,950 мг, магния стеарат 1,650 мг; *пленочная оболочка* - гипромеллоза 2,340 мг, триацетин 0,300 мг, тальк 1,080 мг, титана диоксид CI 77891, E171 1,486 мг, железа оксид желтый CI 77492, E172 0,011 мг, железа оксид красный CI 77491, E172 0,003 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) 0,780 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 62,5 мг: Круглые таблетки оранжево-белого цвета, цилиндрической формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «62,5» на одной стороне.

Таблетки 125 мг: Овальные таблетки оранжево-белого цвета, цилиндрической формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «125» на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Вазодилатирующее средство

Код АТХ: C02KX01.

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 сердца, ремоделирование, и также проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты индуцируются при связывании эндотелина-1 (ЕТ-1) с рецепторами ET_A и ET_B, расположенными в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Концентрации ЕТ-1 в тканях и плазме крови повышаются при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и болезнях 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, при отсутствии антагонизма к эндотелиновым рецепторам, повышенные концентрации ЕТ-1 строго коррелируют с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний.

Бозентан конкурирует с ЕТ-1 и другими ЕТ пептидами за связывание с рецепторами 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.

Эффективность

При изучении ЛАГ на моделях животных показано, что длительное введение бозентана внутрь снижает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и способствует обратному развитию гипертрофии сосудов легких и правого желудочка. Показано, что при легочном фиброзе бозентан уменьшает накопление коллагена в легких.

Эффективность при применении у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией

Длительное (в течение 12 и 16 недель) лечение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированной 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 конечная 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 на 1,0% в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не усугубляет гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась (средняя дистанция по результатам теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 метра) в группе пациентов, получавших бозентан.

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 2,0 ± 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.

Исследования, проведенные у детей с ЛАГ

Исследование параметров фармакокинетики бозентана проводили у детей в течение 12 недель терапии препаратом. Анализ гемодинамических параметров указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,5 л/мин/м^2, а также на снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт.ст. и ЛСС - до 389 дин × сек × 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 наблюдалось 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 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 бозентана изучена в основном у здоровых добровольцев. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ примерно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема бозентана. Клиренс и объем распределения снижаются при увеличении внутривенной дозы и с течением времени. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высоких доз бозентана максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») увеличиваются менее пропорционально дозе.

Всасывание

Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50 % и не зависит от времени приема пищи. 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 внутривенного введения в дозе 250 мг объем распределения составляет около 18 л.

Метаболизм и выведение

После однократного внутривенного введения бозентана в дозе 250 мг клиренс его составляет 8,2 л/ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – 5,4 ч. При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно до 50-65 % от значений концентрации при однократном применении. Снижение, вероятно, обусловлено

автоиндукцией метаболизирующих печеночных ферментов. Состояние устойчивого равновесия достигается в течение 3-5 дней.

Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома Р450 CYP2C9 и CYP3A4. Бозентан выводится через кишечник с желчью, менее 3 % принятой внутрь дозы выводится почками.

Бозентан образует 3 метаболита, один из которых обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит выводится преимущественно в неизмененном виде с желчью. У взрослых пациентов системное воздействие активного метаболита 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 (помпы выведения солей желчных кислот) в культуре гепатоцитов.

В исследованиях *in vitro* показано, что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает в крови концентрацию лекарственных средств, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Результаты исследований предполагают, что на фармакокинетику бозентана у взрослых пациентов не оказывают существенного влияния такие факторы, как пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст.

Дети

Результаты исследования фармакокинетики однократной и многократных доз бозентана при приеме внутрь у 19 детей с ЛАГ в возрасте от 3 до 15 лет (прием в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день, AC-052-356 [BREATHE-3]), свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана снижается со временем в полном соответствии с автоиндукционными свойствами препарата. Средние значения AUC (CV %) бозентана у детей, получающих бозентан в дозах 31,25 мг, 62,5 мг или 125 мг 2 раза в день, составляли 3,496 (49), 5,428 (79), и 6,124 (27) нг•ч/мл, соответственно, и были ниже среднего значения этого показателя (8,149 (47) нг•ч/мл) у взрослых пациентов с ЛАГ, принимавших бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день. В равновесном состоянии системное воздействие у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составило, соответственно, 43 %, 67 % и 75 %, от соответствующих показателей у взрослых.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью), существенных изменений показателей фармакокинетики препарата не отмечено. У этих пациентов равновесная AUC бозентана была на 9 % выше, а его активного метаболита, Ro 48-5033, - на 33 % выше по сравнению с аналогичным показателем здоровых добровольцев.

Влияние печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетические параметры бозентана и его основного метаболита, Ro 48-5033, изучали у 5 пациентов с ЛАГ, обусловленной портальной гипертензией, и печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести, а также у 3 пациентов с ЛАГ, обусловленной другими причинами, и нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью класса В среднее значение (95% доверительный интервал, ДИ) равновесной AUC бозентана составило 360 (212-613) нг•ч/мл, т.е. было в 4,7 раза выше, а среднее значение (95% ДИ) AUC активного метаболита Ro 48-5033 составило 106 (58,4-192) нг•ч/мл, т.е. в 12,4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (бозентан: среднее [95% ДИ] AUC: 76,1 [9,07-638] нг•ч/мл; Ro 48-5033: среднее [95% ДИ] AUC: 8,57 [1,28-57,2] нг•ч/мл). Несмотря на небольшое число пациентов и высокую вариабельность полученных данных, эти результаты указывают на значительное увеличение системной экспозиции бозентана и его основного метаболита Ro 48-5033 у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Фармакокинетика бозентана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд–Пью) не изучена. Применение препарата Траклир® противопоказано у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В или С по классификации Чайлд–Пью, см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина, КК, 15–30 мл/мин), концентрация бозентана в плазме крови снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы. Применение бозентана на фоне гемодиализа не изучали. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови, значительного выведения бозентана из сосудистого русла во время гемодиализа не ожидается.

ПОКАЗАНИЯ 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) ЛАГ,

– вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких

– ЛАГ, ассоциированную с врожденными пороками сердца и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

●Повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата

●Печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (классы B и C по классификации Чайлд–Пью, см. раздел «Фармакологические свойства»)

●Исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз: АСТ (аспартатаминотрансферазы) и/или АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН)

●Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 85 мм рт.ст. у взрослых; систолическое АД < 80% нижней границы нормы, соответствующей возрасту и полу ребенка)

●Одновременный прием циклоспорина А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

●Беременность (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Особые указания и меры предосторожности при применении»)

●Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции

●Период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные)

●Применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв (в связи с отсутствием клинических данных)

●Детский возраст до 3-х лет (для таблеток покрытых пленочной оболочкой)

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Артериальная гипотензия

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и эмбриотоксическое действие). Данных о применении препарата Траклир® у беременных женщин нет. Возможный риск для человека неизвестен. Применение препарата Траклир® во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

Перед началом лечения препаратом Траклир® у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует подтвердить отсутствие беременности, обсудить надежные методы по предупреждению беременности и начать применение контрацепции по соответствующей согласованной схеме. Пациенты и врачи должны учитывать тот факт, что Траклир® может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств вследствие фармакокинетического взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Поэтому женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (включая лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем или имплантатов) в качестве единственного метода; им необходимо применять дополнительный или альтернативный надежный метод контрацепции. При сомнениях в надежности выбранного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора метода контрацепции. Учитывая возможную неэффективность гормональной контрацепции и высокий риск негативного влияния беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Грудное вскармливание

Не установлено, проникает ли бозентан в грудное молоко. Если необходимо проведение терапии препаратом Траклир® в период лактации, грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

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 приема пищи, проглатывать, запивая водой.

Способ применения

Легочная артериальная гипертензия

Лечение и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения ЛАГ.

Применение у взрослых

У взрослых начальная доза препарата Траклир® составляет 62,5 мг 2 раза/день (утром и вечером) в течение 4 недель, затем дозу можно увеличить до поддерживающей дозы, которая составляет 125 мг 2 раза/день.

Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Траклир® после перерыва в лечении (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Применение у детей

Применение у детей 3 лет и старше

Рекомендуемая терапевтическая доза бозентана у детей составляет 2 мг/кг утром и вечером. В исследовании AC-052-356 [BREATHE-3] применяли следующую схему дозирования:

Масса тела (кг)	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
$10 \leq \times \leq 20$	31,25 мг 1 раз в день (1/2 таблетки 62,5 мг)	31,25 мг 2 раза в день (1/2 таблетки 62,5 мг)
$20 < \times \leq 40$	31,25 мг 2 раза в день (1/2 таблетки 62,5 мг)	62,5 мг 2 раза в день 62,5 мг
> 40	62,5 мг 2 раза в день 62,5 мг	125 мг 2 раза в день 125 мг

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 Траклир® в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе - не менее 4 недель). Однако у части пациентов при неэффективности препарата Траклир® после 8 недель применения, положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4-8 недель лечения.

При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Траклир®, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Траклир® 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 Траклир® от его дозы.

Прекращение терапии

Имеется ограниченный опыт внезапного прекращения терапии препаратом Траклир® пациентов с ЛАГ, при этом данных о резком ухудшении ЛАГ не получено. Тем не менее, в целях предотвращения ухудшения состояния пациента из-за возможного развития синдрома «отмены», рекомендуется постепенное снижение дозы (наполовину в течение 3 – 7 дней) и одновременное начало альтернативной терапии. Рекомендуется регулярный контроль клинического состояния пациента в период отмены лечения.

Если принято решение об отмене препарата Траклир®, его дозу следует снижать постепенно, одновременно начиная альтернативную терапию.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых с системной склеродермией

Назначение лечения и наблюдение за ним должен осуществлять только врач, имеющий опыт лечения системной склеродермии.

У взрослых пациентов начальная доза препарата Траклир® 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 Траклир® после перерыва в лечении (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Клинический опыт применения препарата по данному показанию не превышает 6 месяцев.

Необходимо регулярно оценивать эффективность терапии и необходимость ее продолжения. Следует проводить надлежащий анализ соотношения пользы от терапии и потенциального риска побочных реакций с учетом гепатотоксичности бозентана (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении).

Применение у детей

Данные об эффективности и безопасности применения препарата Траклир® по данному показанию у пациентов младше 18 лет отсутствуют. Фармакокинетику препарата Траклир® у детей с данным заболеванием не изучали.

Применение у особых групп пациентов

Нарушение функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд–Пью, см. раздел «Фармакологические свойства»). Траклир® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд–Пью, см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушениями функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы препарата (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Применение у пожилых пациентов

У пациентов старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В 20 плацебо-контролируемых КИ, проведенных по различным показаниям, 2486 пациентов получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг, а 1838 пациентов получали плацебо. Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель. Нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) считали события, которые наблюдались у 1 % и более пациентов, получавших бозентан, с частотой, по крайней мере, на 0,5 % выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто отмечали головную боль (11,5 %), отеки или задержку жидкости (13,2 %), изменение показателей функциональных «печеночных» тестов (10,9 %) и анемию/снижение гемоглобина (9,9 %).

Применение бозентана ассоциировалось с дозозависимым повышением активности «печеночных» трансаминаз и снижением гемоглобина (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Указанные ниже НЛР зарегистрированы в КИ и в пострегистрационном периоде и представлены согласно терминологии медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MEDDRA. В зависимости от частоты возникновения НЛР сгруппированы следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

В каждой частотной группе НЛР представлены в порядке уменьшения степени серьезности. Не отмечено клинически значимых различий между НЛР в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, снижение гемоглобина;

Нечасто: тромбоцитопения[1], нейтропения, лейкопения[1];

Частота неизвестна: анемия или снижение гемоглобина, требующее гемотрансфузии[1].

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и сыпь)[2];

Редко: анафилактические реакции и/или ангионевротический отек[1].

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль[3];

Часто: обморок[1,4].

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения[1,4].

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови к коже лица, снижение АД[1,4].

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: отек слизистой оболочки носа[1]

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: изменение показателей функции печени;

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита (включая возможное обострение существующего гепатита) и/или желтухи[1];

Редко: цирроз печени, печеночная недостаточность[1].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: эритема.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: отеки, задержка жидкости[5].

[1] Данные получены из пострегистрационных наблюдений, частота определена с помощью статистического моделирования данных плацебо-контролируемых КИ.

[2] Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 9,9 % пациентов, которые получали бозентан и у 9,1 % - плацебо.

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

[4] Данные реакции также могут быть обусловлены основным заболеванием.

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

В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени неизвестной этиологии на фоне длительной терапии препаратом Траклир® у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих другие лекарственные препараты. Также зарегистрированы редкие случаи развития печеночной недостаточности. Эти наблюдения подтверждают необходимость обязательного ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир® (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Применение у детей

Неконтролируемые КИ у детей

Профиль безопасности бозентана у детей (BREATHE-3: n=19, бозентан 2 мг/кг 2 раза в день в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в базисных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали «приливы» крови (21 %), головную боль и изменение показателей функциональных «печеночных» тестов (16 % для каждой НЛР).

Обобщенный анализ результатов неконтролируемых педиатрических исследований бозентана в лекарственной форме диспергируемые таблетки по 32 мг включал данные 100 детей с ЛАГ. Бозентан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/день (n=33), 2 мг/кг массы тела 3 раза/день (n=31) или 4 мг/кг массы тела 2 раза/день (n=36). В момент включения в исследование возраст 6 пациентов составлял от 3 месяцев до 1 года, 15 пациентов – от 1 года до 2 лет и 79 пациентов – от 2 до 12 лет. Медиана продолжительности лечения составила 71,8 недель (от 0,4 до 258 недель).

Профиль безопасности у детей по данным объединенного анализа был таким же, как в основных исследованиях у взрослых пациентов с ЛАГ, кроме частоты инфекционных осложнений, которые были более частыми у детей, чем у взрослых (69% в сравнении с 41,3%). Это отличие частично может быть объяснено более длительным лечением у детей (медиана 71,8 недель) в сравнении с взрослыми (медиана 17,4 недель). Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей (25%), легочная (артериальная) гипертензия (20%), назофарингит (17%), пирексия (15%), рвота (13%), бронхит (10%), боль в животе (10%) и диарея (10%). Частота нежелательных явлений существенно не различалась у пациентов младше или старше 2 лет, однако этот вывод основан на данных только 21 пациента в возрасте до 2 лет и 6 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 1 года. Нарушения функции печени и анемия/снижение гемоглобина наблюдались у 9 % и 5 % пациентов, соответственно.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с персистирующей легочной артериальной гипертензией новорожденных (ПЛАГН, FUTURE-4) 13 новорожденных получали диспергируемые таблетки бозентана в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/день, 8 пациентов получали плацебо. Медиана продолжительности лечения бозентаном и приема плацебо составили, соответственно, 4,5 дня (от 0,5 до 10 дней) и 4,0 дня (от 2,5 до 6,5 дней). Самыми частыми нежелательными явлениями у детей, получавших бозентан и плацебо, были, соответственно, анемия или снижение гемоглобина (7 и 2 пациентов), генерализованные отеки (3 и 0 пациентов) и рвота (2 и 0 пациентов).

Изменения лабораторных показателей

Изменение показателей функциональных «печеночных» тестов

В клинической практике применение бозентана сопровождалось дозозависимым повышением активности «печеночных» трансаминаз в течение 26 недель лечения, которое развивалось постепенно и, как правило, бессимптомно. В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени и печеночной недостаточности. Механизм развития этих НЛР неясен. Повышенная активность «печеночных» трансаминаз может спонтанно нормализоваться на фоне применения препарата Траклир® в поддерживающей дозе или после ее снижения. Тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

В 20 проведенных плацебо-контролируемых исследованиях повышение активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более верхней границы нормы (ВГН) отмечено у 11,2 % пациентов, получавших бозентан, и у 2,4 % - плацебо. Повышение в 8 и более раз

выше ВГН зарегистрировано у 3,6 % пациентов, получающих бозентан, и у 0,4 % - плацебо. Отмечено, что на фоне лечения бозентаном повышение активности «печеночных» трансаминаз сочеталось с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) при отсутствии у пациентов обструкции желчевыводящих путей в 0,2 % случаев (5 пациентов), а на фоне применения плацебо - в 0,3 % случаев (6 пациентов).

При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей с ЛАГ (неконтролируемые педиатрические исследования FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Extension), повышение активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более ВГН наблюдалось у 2 % пациентов.

У 13 новорожденных с ПЛАГН (FUTURE-4), которые получали бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/день менее 10 дней (от 0,5 до 10 дней), не наблюдали повышения активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более выше ВГН, но через 3 дня после отмены бозентана у одного пациента был диагностирован гепатит.

Гемоглобин

В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина в сравнении с исходным до уровня ниже 100 г/л было отмечено у 8,0 % взрослых пациентов, получающих бозентан, и у 3,9 % - плацебо (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении). При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей с ЛАГ (неконтролируемые педиатрические исследования FUTURE 1/2 and FUTURE 3/Extension), снижение гемоглобина в сравнении с исходным до уровня ниже 100 г/л наблюдалось у 10 % пациентов. Снижение гемоглобина ниже 80 г/л отмечено не было.

У 6 из 13 новорожденных с ПЛАГН (исследование FUTURE-4) отмечали снижение гемоглобина от исходно нормального до уровня ниже нижней границы нормы на фоне лечения бозентаном.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Бозентан применяли в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и в дозе до 2000 мг/день в течение 2 месяцев у пациентов с другими, кроме ЛАГ, заболеваниями. Наиболее часто встречающейся НЛР была головная боль от легкой до умеренной интенсивности.

Тяжелая передозировка может привести к выраженному снижению АД, требующему активной сердечно-сосудистой терапии. В пострегистрационном периоде зарегистрирован случай передозировки у мальчика-подростка после приема 10 000 мг бозентана, который

проявлялся тошнотой, рвотой, снижением АД, головокружением, повышенным потоотделением и нарушением четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 часов на фоне поддерживающей гипертензивной терапии.

Бозентан не удаляется при гемодиализе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Бозентан является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4, и по данным исследований *in vitro*, возможно, CYP2C19. Поэтому, при одновременном применении препарата Траклир® и лекарственных средств, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, их концентрация в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется с участием указанных выше изоферментов. Возможно, после начала приема препарата Траклир®, изменения его дозы или его отмены, потребуется изменение дозы одновременно применяемых лекарственных средств.

Бозентан подвергается метаболизму при участии изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование указанных изоферментов может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови (см. кетоконазол). Влияние ингибиторов изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При одновременном применении с ними следует соблюдать осторожность.

Флуконазол и другие ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4: Одновременное применение бозентана с *флуконазолом*, который ингибирует, в основном, изофермент CYP2C9 и, лишь незначительно, изофермент CYP3A4, может сопровождаться выраженным повышением концентрации бозентана в крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазола, итраконазола или ритонавира) и ингибитора изофермента CYP2C9 (вориконазола).

Циклоспорин А: одновременное применение препарата Траклир® и *циклоспорина А* (ингибитора кальциневрина) ***противопоказано*** (см. раздел «Противопоказания»). При одновременном приеме этих препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в крови повышается в 30 раз по сравнению с применением одного бозентана. Равновесная концентрация бозентана в крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Механизмом данного взаимодействия, вероятно, является ингибирование циклоспорином транспортного белка, ответственного за перенос бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина А (субстрат изофермента CYP3A4) в крови

снижается приблизительно на 50 %. Данное изменение, наиболее вероятно, обусловлено индукцией изофермента CYP3A4 бозентаном.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с препаратом Траклир® в КИ не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в крови может увеличиваться по аналогии с одновременным применением с циклоспорином А. При совместном применении с препаратом Траклир® концентрация такролимуса и сиролимуса в крови может снижаться. В связи с этим, Траклир® ***не следует*** применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. При необходимости одновременного применения этих препаратов обязательно наблюдение за возможным развитием НЛР и контроль концентрации такролимуса и сиролимуса в крови.

Глибенкламид: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день в течение 5 дней сопровождалось снижением концентрации глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в крови на 40 % и возможным значительным уменьшением гипогликемического эффекта препарата. Концентрация бозентана в крови также снижалась на 29 %. Кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию, возрастала частота повышения активности «печеночных» трансаминаз. И глибенкламид, и бозентан оказывают ингибирующее воздействие на экспортную помпу солей желчных кислот (BSEP), что может объяснить повышение активности «печеночных» трансаминаз. Данная комбинация не рекомендуется. Нет данных о лекарственном взаимодействии бозентана с другими производными сульфонилмочевины.

Рифампицин: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день и рифампицина, который является мощным индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, у 9 здоровых добровольцев в течение 7 дней концентрация бозентана в крови снижалась на 58 %, а у отдельных пациентов - на 90 %. Как результат, можно ожидать значительное снижение эффективности препарата Траклир® при совместном применении с рифампицином. Одновременное применение рифампицина и препарата Траклир® ***не рекомендуется***. Данных о сочетанном применении бозентана с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и Зверобой продырявленный, недостаточно. Тем не менее, при их одновременном применении можно ожидать снижения системного воздействия бозентана. Нельзя исключить и значительного снижения эффективности лечения.

Лопинавир/ритонавир (и другие ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир): при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день и комбинации лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза/день в течение 9,5 дней у здоровых добровольцев минимальная начальная концентрация бозентана в

крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении одного бозентана. На 9 день концентрация бозентана в крови оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, приводит к снижению клиренса бозентана и, вероятно, лежит в основе данного взаимодействия. У пациентов, одновременно принимающих бозентан и лопинавир+ритонавир или другие ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, необходим контроль переносимости препарата Траклир®.

При одновременном применении с препаратом Траклир® в течение 9,5 дней отмечалось клинически незначимое снижение концентрации лопинавира и ритонавира (примерно на 14 % и 17 %, соответственно). Тем не менее, полная индукция бозентаном могла быть не достигнута, поэтому возможность дальнейшего снижения концентрации ингибиторов протеаз исключить нельзя. Рекомендуется соответствующий контроль за ВИЧ-терапией. Подобные эффекты могут ожидаться и при применении других ингибиторов протеаз, действие которых усиливает ритонавир (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Другие антиретровирусные препараты: в связи с отсутствием данных специфические рекомендации в отношении других антиретровирусных препаратов не могут быть представлены. Учитывая выраженное токсическое действие невирапина на печень, которое может усилить гепатотоксичность бозентана, сочетанное применение этих препаратов ***не рекомендуется***.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день и одной дозы перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, отмечалось снижение AUC обоих компонентов (на 14 % и 31 %, соответственно). У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56 % и 66 %, соответственно. Таким образом, только гормональная контрацепция, независимо от пути введения препарата (внутрь, инъекционно, трансдермально или в виде имплантатов), не может считаться надежным контрацептивным средством.

Варфарин: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/день в течение 6 дней приводит к снижению концентрации в крови как S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9), так и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) на 29 % и 38 %, соответственно. Опыт одновременного применения препарата Траклир® и варфарина у пациентов с ЛАГ не выявил клинически значимые изменения международного нормализованного отношения (МНО) или дозы варфарина (начальной дозы в сравнении с

поддерживающей дозой). Кроме того, частота изменений дозы варфарина в ходе исследований в связи с колебаниями МНО или в связи с развитием НЛР не отличалась у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется изменения дозы варфарина или других аналогичных антикоагулянтов для приема внутрь при добавлении к терапии препарата Траклир®. Тем не менее, рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в начале применения препарата Траклир® и при увеличении его дозы.

Симвастатин: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день в течение 5 дней, концентрация симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) и его активного метаболита бета-гидроксикислоты снижается в крови на 34 % и 46 %, соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в крови. Рекомендуется контроль концентрации холестерина в крови и соответствующая коррекция дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 62,5 мг 2 раза/день в течение 6 дней и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в крови. Изменение дозы препарата Траклир® не требуется. Несмотря на отсутствие данных исследований *in vivo,* предполагается, что аналогичное повышение концентрации бозентана в крови ожидается при одновременном применении других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, итраконазола и ритонавира. Тем не менее, при одновременном применении бозентана и ингибитора изофермента CYP3A4, у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C9 существует риск более выраженного повышения концентрации бозентана, что может способствовать появлению потенциально опасных НЛР.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATHE-3]), в ходе которого 10 детей получали Траклир® одновременно с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного применения C_{max} и AUC бозентана были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузии эпопростенола (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Силденафил: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/день (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза/день в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC силденафила на 63 % и повышение AUC бозентана - на 50 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении.

Дигоксин: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/день в течение 7 дней сопровождается снижением AUC, C_{max} и C_{min} дигоксина на 12 %, 9 % и

23 %, соответственно. Возможно, в основе механизма этого взаимодействия лежит индукция гликопротеина Р. Клиническая значимость данного взаимодействия маловероятна.

У детей

Исследования лекарственного взаимодействия были проведены только у взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препарата Траклир® 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.

Траклир® можно назначать только в случае, если систолическое АД выше 85 мм рт.ст.

Не установлена способность препарата Траклир® влиять на заживление уже существующих дигитальных язв.

Функция печени

Повышение активности АСТ и/или АЛТ на фоне применения препарата Траклир® носит дозозависимый характер. Изменение активности «печеночных» трансаминаз обычно происходит в течение первых 26 недель терапии, но может возникать и в более поздние сроки (см. раздел «Побочное действие»). Указанное повышение может частично объясняться конкурентным ингибированием выведения солей желчных кислот из гепатоцитов, но, возможно, существуют и другие, не вполне изученные, механизмы, приводящие к нарушению функции печени. Нельзя исключить накопление бозентана в гепатоцитах, приводящее к цитолизу и потенциально тяжелому повреждению печени, а также иммунологические механизмы. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном применении бозентана с лекарственными средствами, ингибиторами BSEP, такими как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А, хотя эти данные ограничены (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ) перед началом терапии препаратом Траклир®, а затем 1 раз в месяц в период лечения. Кроме этого, активность «печеночных» трансаминаз следует определять через 2 недели после каждого повышения дозы препарата.

Рекомендации по контролю и лечению в случае повышения активности АЛТ/АСТ

Активность АЛТ/АСТ >3 и ≤5 раз выше ВГН

Результат должен быть подтвержден при повторном определении активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ решение о продолжении лечения препаратом Траклир®, возможно, в сниженной дозе, или его прекращении, должно приниматься в каждом конкретном случае (см. раздел «Способ применения и дозы»). Контроль активности «печеночных» трансаминаз следует проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз возвращается к исходным показателям, нужно оценить возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

Активность АЛТ/АСТ >5 и ≤8 раз выше ВГН

Результат должен быть подтвержден при повторном определении активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир®, а контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз вернулась к исходным показателям, нужно оценить возможность возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

Активность АЛТ/АСТ >8 раз выше ВГН

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® исключается.

При сопутствующих клинических симптомах поражения печени, т.е. при наличии: тошноты, рвоты, лихорадки, болей в животе, желтухи, повышенной сонливости и слабости, гриппоподобного синдрома (артралгии, миалгии, лихорадке), **терапию препаратом Траклир® следует прекратить, а возобновление приема препарата Траклир® исключается.**

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир® можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск, а активность «печеночных» трансаминаз вернулась к исходным (до начала лечения) показателям. Рекомендуется консультация врача-гепатолога. Терапию следует возобновлять согласно рекомендациям, изложенным в разделе «Способ применения и дозы» настоящей инструкции.

Активность «печеночных» трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир®, затем повторить контроль через 2 недели, после чего выполнять изложенные выше рекомендации.

Гемоглобин

На фоне лечения препаратом Траклир® отмечено дозозависимое снижение гемоглобина (см. раздел «Побочное действие»). В плацебо-контролируемых исследованиях снижение

гемоглобина, связанное с применением бозентана, не было прогрессирующим, показатели гемоглобина стабилизировались после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется определять гемоглобин перед началом терапии препаратом Траклир®, 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и в последующем – 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование пациента для установления причины анемии и решения вопроса о необходимости проведения соответствующей терапии. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях анемии, потребовавших переливания эритроцитарной массы (см. раздел «Побочное действие»).

Терапия у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

Поскольку на фоне приема препарата Траклир® эффективность гормональных контрацептивных средств может снижаться, а беременность способствует ухудшению течения ЛАГ, и, принимая во внимание данные о тератогенном действии, выявленном у животных:

- Препарат Траклир® 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 Траклир®.
- Тест на беременность рекомендуется проводить 1 раз в месяц для установления беременности на ранних сроках.

Подробную информацию см. в разделах «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Вено-окклюзионная болезнь легких

Случаи развития отека легких отмечены у пациентов с вено-окклюзионной болезнью легких на фоне применения сосудорасширяющих средств (в основном, простациклина). Таким образом, если во время лечения препаратом Траклир® у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, следует учитывать возможность наличия сопутствующего вено-окклюзионного заболевания. В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития отека легких на фоне приема препарата Траклир® у пациентов с подозрением на вено-окклюзионную болезнь легких.

Пациенты с ЛАГ и сопутствующей левожелудочковой недостаточностью

Специальных исследований у пациентов с ЛАГ и сопутствующей дисфункцией левого желудочка не проводили. Тем не менее, 1611 пациентов (из них 804 - получали бозентан, а 807 – плацебо) с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) лечили в

среднем в течение 1,5 лет в плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании отмечено увеличение количества госпитализаций в связи с ХСН в течение первых 4-8 недель лечения бозентаном, причиной которых могло быть увеличение задержки жидкости в организме. Задержка жидкости проявлялась быстрым увеличением массы тела, снижением гемоглобина и усилением отеков нижних конечностей. По завершении исследования не было отмечено различий в числе госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и частоте смертельных исходов у пациентов, принимавших бозентан или плацебо. Следовательно, обследование пациентов должно быть направлено на выявление задержки жидкости (например, увеличения массы тела), особенно в случае сопутствующей тяжелой систолической дисфункции. При появлении симптомов задержки жидкости пациенту следует назначить диуретики или увеличить их дозу. У пациентов с задержкой жидкости следует принимать решение о применении диуретиков до начала лечения препаратом Траклир®.

ЛАГ и ВИЧ инфекция

Опыт применения препарата Траклир® у пациентов с ЛАГ и ВИЧ инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, ограничен. Результаты изучения взаимодействия бозентана и комбинации лопинавир+ритонавир при их совместном применении у здоровых добровольцев показали увеличение концентрации бозентана, которая достигает максимальных значений в течение первых 4 дней (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При назначении препарата Траклир® пациентам, принимающим ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, следует уделять особое внимание переносимости препарата Траклир®, особенно в начале лечения, принимая во внимание риск развития артериальной гипотензии и изменение функциональных «печеночных» тестов.

При одновременном применении препарата Траклир® и антиретровирусных препаратов нельзя исключить отсроченное негативное влияние на печень и развитие НЛР со стороны крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов системы цитохрома Р450, активность антиретровирусной терапии может снижаться, поэтому у таких пациентов эффективность терапии ВИЧ необходимо тщательно контролировать.

ЛАГ, обусловленная тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Эффективность и безопасность бозентана изучали в 12-недельном неконтролируемом исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате ХОБЛ тяжелого течения. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении минутного объема

вентиляции легких и снижении насыщения кислородом; из НЛР наиболее часто отмечалась одышка, прекращавшаяся после отмены бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Траклир® и циклоспорина А противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение препарата Траклир® с глибенкламидом, флуконазолом и рифампицином не рекомендуется. Более подробная информация указана в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Комбинированной терапии препаратом Траклир® и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Влияние препарата Траклир® на способность управлять транспортными средствами не изучалось. Тем не менее, препарат Траклир® может вызывать выраженное снижение артериального давления, сопровождающееся головокружением или потерей сознания, и, как следствие, оказывать отрицательное влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30° С

Хранить в недоступном для детей месте

СРОК ГОДНОСТИ

5 лет

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту

НАИМЕНОВАНИЕ ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ (ВЛАДЕЛЕЦ РУ)

Актелион Фармасьютикалз Лтд. / Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Гевербештрассе 16, CH-4123 Альшвиль, Швейцария / Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, Switzerland.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

- Патеон Инк., Канада / Patheon Inc., Canada

2100 Синтекс Корт, L5N7K9 Миссисога, Онтарио, Канада / 2100 Syntex Court, L5N7K9 Mississauga, Ontario, Canada

- Хаупт Фарма Вюльфинг ГмбХ, Германия / Haupt Pharma Wulfing GmbH, Germany

Бетельнер Ландштрассе 18, Д-31028 Гронау, Германия / Bethelner Landstrasse 18, D-31028 Gronau, Germany

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Актелион Фармасьютикалз Лтд. / Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Гевербештрассе 16, CH-4123 Альшвиль, Швейцария / Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, Switzerland

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Актелион Фармасьютикалз РУС»

127055, г. Москва, ул. Новослободская дом 23, этаж 7, офис 750.

Тел. (495) 258-35-94, Факс (495) 258-35-95

Представитель компании Д.В.Дмитриев