

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

Бозентан, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бозентан

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

Каждая таблетка содержит 62.5 мг бозентана (эквивалентно 64,54 мг бозентана моногидрату).

Бозентан, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 125 мг бозентана (эквивалентно 129,08 мг бозентана моногидрату).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Бозентан, 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), взрослых и детей старше 3 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 (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение у взрослых

Легочная артериальная гипертензия

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

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

Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Бозентан после перерыва в лечении (см. раздел 4.4.).

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

При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Бозентан, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Бозентан до 250 мг 2 раза в день у некоторых пациентов, при недостаточной эффективности дозы 125 мг 2 раза в 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 Бозентан от его дозы (см. раздел 4.4. и 5.1.).

Прекращение терапии

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

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

Снижение числа новых дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией

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

У взрослых пациентов начальная доза препарата Бозентан составляет 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей – 125 мг 2 раза в день. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Бозентан после перерыва в лечении (см. раздел 4.4.).

Изученный клинический опыт применения препарата по данному показанию не превышает 6 месяцев (см. раздел 5.1.).

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 4.4. и 4.8.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Не требуется коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью, см. раздел 5.2.). Бозентан противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью, см. разделы 4.3, 4.4. и 5.2.).

Пациенты с нарушениями функции почек

Для больных с нарушениями функции почек не требуется проводить коррекцию дозы. Не требуется изменение дозы при проведении диализа (см. раздел 5.2.).

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Лекарственный препарат Бозентан противопоказан детям до 3-х лет.

Легочная артериальная гипертензия

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
$10 \leq x \leq 20$	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)
$20 \leq x \leq 40$	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

Снижение числа новых дигитальных язв у пациентов с системной склеродермией

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

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бозентану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью, см. раздел 5.2.);
- Исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН) (см. раздел 4.4.);

- 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 4.5.);
- Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции (см. раздел 4.4., 4.5., 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью: артериальная гипотензия.

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препарата Бозентан не установлена. При ухудшении клинического состояния пациента целесообразно рассмотреть назначение других средств, рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например, эпопростенола) (см. раздел 4.2.).

Не установлено соотношение пользы и риска применения бозентана у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ.

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

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

Функция печени

Повышение активности АСТ и/или АЛТ на фоне применения препарата Бозентан носит дозозависимый характер. Изменение активности «печеночных» трансаминаз обычно происходит в течение первых 26 недель терапии, но может возникать и в более поздние сроки (см. раздел 4.8.). 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 экспортной помпы желчных солей (BSEP), такими как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А, хотя эти данные ограничены (см. раздел 4.3. и 4.5.).

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

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

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

Результат должен быть подтвержден при повторном определении активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ/АЛТ решение о продолжении лечения препаратом Бозентан, возможно, в сниженной дозе, или его прекращении, должно приниматься индивидуально (см. раздел 4.2.). Контроль активности «печеночных» трансаминаз следует проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз возвращается к исходным показателям, нужно оценить возможность продолжения или возобновления приема препарата Бозентан в режиме, указанном ниже.

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

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

Активность АЛТ/АСТ >8 раз выше ВГН

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Бозентан исключается.

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

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Бозентан можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск, а активность «печеночных» трансаминаз вернулась к исходным (до начала лечения) показателям. Рекомендуется консультация врача-гепатолога. Терапию следует возобновлять согласно рекомендациям, изложенным в разделе 4.2.

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

Гемоглобин

На фоне лечения препаратом Бозентан отмечено дозозависимое снижение гемоглобина (см. раздел 4.8.). В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина, связанное с применением бозентана, не было прогрессирующим, показатели гемоглобина стабилизировались после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется определять гемоглобин перед началом терапии препаратом Бозентан, 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и впоследствии 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 4.8.).

Терапия у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом

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

- Препарат Бозентан может быть назначен женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом только на фоне применения надежных методов контрацепции и в случае отрицательного результата теста на беременность до начала лечения.
- Метод гормональной контрацепции не следует применять как единственный в период лечения препаратом Бозентан.

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

Подробную информацию см. в разделах 4.5. и 4.6.

Веноокклюзионная болезнь легких

Случаи развития отека легких отмечены у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких на фоне применения сосудорасширяющих средств (в основном, простагличина). Таким образом, если во время лечения препаратом Бозентан у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, следует учитывать возможность наличия сопутствующего веноокклюзионного заболевания. В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития отека легких на фоне приема препарата Бозентан пациентами с подозрением на веноокклюзионную болезнь легких.

Пациенты с ЛАГ и сопутствующей левожелудочковой недостаточностью

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

ЛАГ и ВИЧ-инфекция

Опыт применения препарата Бозентан у пациентов с ЛАГ и ВИЧ инфекцией, получавших антиретровирусную терапию, ограничен. Результаты изучения взаимодействия бозентана и комбинации лопинавир+ритонавир при их совместном применении у здоровых добровольцев показали увеличение концентрации бозентана в плазме крови, которая достигает максимальных значений в течение первых 4 дней (см. раздел 4.5.). При назначении препарата Бозентан пациентам, принимающим ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, следует уделять особое внимание переносимости препарата Бозентан, особенно в начале лечения, принимая во внимание риск развития артериальной гипотензии и изменение функциональных «печеночных» тестов.

При одновременном применении препарата Бозентан и антиретровирусных препаратов нельзя исключить отсроченное негативное влияние на печень и развитие нежелательных явлений со стороны крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов системы цитохрома P450, 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 со вторичной ЛАГ в результате ХОБЛ тяжелого течения. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении минутного объема вентиляции легких и снижении сатурации; из нежелательных явлений наиболее часто отмечалась одышка, прекращавшаяся после отмены бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

- Одновременное применение препарата Бозентан и циклоспорина А противопоказано (см. раздел 4.3.).
- Одновременное применение препарата Бозентан с глибенкламидом, флуконазолом и рифампицином не рекомендуется. Более подробная информация указана в разделе 4.5.
- Комбинированной терапии препаратом Бозентан и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать (см. раздел 4.5.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

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

Циклоспорин А: одновременное применение препарата Бозентан и *циклоспорина А* (ингибитора кальциневрина) **противопоказано** (см. раздел 4.3.). При одновременном приеме этих препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в крови повышается в 30 раз по сравнению с применением только бозентана. Равновесная концентрация бозентана в крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Механизмом данного взаимодействия, вероятно, является ингибирование циклоспорином транспортного белка, ответственного за перенос бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина А (субстрат изофермента CYP3A4) в крови

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

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

Глибенкламид: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза в 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 BSEP, что может объяснить повышение активности «печеночных» трансаминаз. Данная комбинация не рекомендуется. Нет данных о лекарственном взаимодействии бозентана с другими производными сульфонилмочевины.

Рифампицин: при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза в 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 значительного снижения эффективности препарата Бозентан при совместном применении с рифампицином. Одновременное применение рифампицина и препарата Бозентан **не рекомендуется**. Данных о сочетанном применении бозентана с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и зверобой продырявленный, недостаточно. Тем не менее, при их одновременном применении можно ожидать снижения системной экспозиции бозентана. Нельзя исключить и значительного снижения эффективности лечения.

Лопинавир/ритонавир (и другие ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир): при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день и комбинации лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза в 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-й 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 Бозентан.

При одновременном применении с препаратом Бозентан 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 ВИЧ-терапии. Подобные эффекты могут ожидать и при применении других ингибиторов протеаз, действие которых усиливает ритонавир (см. раздел 4.4.).

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

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день и одной дозы перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, отмечалось снижение системной экспозиции 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 (см. раздел 4.4. и 4.6.).

Варфарин: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 6 дней приводит к снижению концентрации в крови как S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9), так и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) на 29 % и 38 % соответственно. Опыт одновременного применения препарата Бозентан и варфарина у пациентов с ЛАГ не выявил клинически значимых изменений международного нормализованного отношения (МНО) или необходимой 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 нежелательных явлений 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 Бозентан. Тем не менее, рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в начале применения препарата Бозентан и при увеличении его дозы.

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

Кетоконазол: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 6 дней и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в крови. Изменения дозы препарата Бозентан 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 ингибиторов изофермента CYP3A4, у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2C9 существует риск более выраженного повышения концентрации бозентана, что может способствовать появлению потенциально опасных

нежелательных явлений.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATHE-3]), в ходе которого 10 детей получали Бозентан одновременно с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного применения максимальная концентрация в плазме крови и системная экспозиция бозентана были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузии эпопростенола (см. раздел 5.1.).

Силденафил: при одновременном применении препарата Бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза в день в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение системной экспозиции бозентана на 50 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении.

Дигоксин: одновременное применение препарата Бозентан в дозе 500 г 2 раза в день в течение 7 дней сопровождается снижением системной экспозиции, максимальной и минимальной концентрации дигоксина в плазме крови на 12 %, 9 % и 23 % соответственно. Возможно, в основе механизма этого взаимодействия лежит индукция гликопротеина Р. Клиническая значимость данного взаимодействия маловероятна.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Перед началом лечения препаратом Бозентан у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует подтвердить отсутствие беременности, обсудить надежные методы по предупреждению беременности и начать применение контрацепции по соответствующей согласованной схеме. Пациенты и врачи должны учитывать тот факт, что Бозентан может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств вследствие фармакокинетического взаимодействия (см. раздел 4.5.). 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 Бозентан рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Беременность

В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и эмбриотоксическое действие). Данных о применении препарата Бозентан у беременных женщин нет. Возможный риск для человека неизвестен.

Применение препарата Бозентан во время беременности противопоказано.

Лактация

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

Фертильность

В доклинических исследованиях выявлено влияние на семенники. Результаты клинического исследования 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным терапевтическим показаниям, всего 2486 пациентов лечили бозентаном в суточных дозах от 100 до 2000 мг, а 1838 пациентов лечили плацебо. Средняя продолжительность лечения составила 45 недель. Побочные реакции были определены как события, происходящие по меньшей мере у 1 % пациентов, принимавших бозентан, и с частотой, по меньшей мере, на 0,5 % большей, чем при приеме плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями являются головная боль (11,5 %), отек / задержка жидкости (13,2 %), нарушение функции печени (10,9 %) и снижение гемоглобина / анемия (9,9 %).

Лечение бозентаном было связано с дозозависимым повышением уровня aminотрансфераз печени и снижением концентрации гемоглобина (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, отмеченные при применении бозентана. Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органный классификацией, по терминам медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и частоте их возникновения: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); с неизвестной частотой (невозможно установить на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении бозентана

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	С неизвестной частотой
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия, снижение гемоглобина	Тромбоцитопения ¹ Нейтропения, лейкопения ¹		Анемия/снижение гемоглобина, требующие гемотрансфузии ¹
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и сыпь) ² ;		Анафилактические реакции и/или ангионевротический отек ¹	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ³	Обморок ^{1, 4}			
Нарушения со стороны сердца		Ощущение сердцебиения ^{1, 4}			
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы» крови к коже лица; Гипотензия ^{1, 4}			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Отек слизистой оболочки носа ¹			
Желудочно-кишечные нарушения		Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Изменение показателя и функции печени		Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ), вследствие гепатита (включая возможное обострение основного гепатита) и/или желтухи ¹	Цирроз печени, печеночная недостаточность ¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Эритема			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отек, задержка жидкости ⁵				

1. Данные, полученные из постмаркетингового опыта, частоты, основанные на статистическом моделировании данных плацебо-контролируемых клинических испытаний.
2. Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 9,9 % пациентов, принимавших бозентан, и у 9,1 % пациентов, принимавших плацебо.
3. Головная боль была отмечена у 11, 5% пациентов, принимавших бозентан, и у 9,8 % пациентов, принимавших плацебо.
4. Эти типы реакций также могут быть связаны с основным заболеванием.
5. Отек или задержка жидкости отмечались у 13,2 % пациентов, принимавших бозентан, и у 10,9 % пациентов, получавших плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени неизвестной этиологии на фоне длительной терапии препаратом Бозентан у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих другие лекарственные препараты. Также зарегистрированы редкие случаи развития печеночной недостаточности. Эти наблюдения подтверждают необходимость обязательного ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Бозентан (см. раздел 4.4).

Изменение 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 нежелательных реакций неясен. Повышенная активность «печеночных» трансаминаз может спонтанно нормализоваться на фоне применения препарата Бозентан в поддерживающей дозе или после ее снижения. Тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться (см. раздел 4.4.).

В 20 проведенных плацебо-контролируемых исследованиях повышение активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более выше ВГН было отмечено у 11,2 % пациентов, получавших бозентан, и у 2,4 % пациентов, получавших плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН было зарегистрировано у 3,6 % пациентов, получавших бозентан, и у 0,4 % получавших 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 выше ВГН наблюдалось у 2 % пациентов.

У 13 новорожденных с ПЛАГН (FUTURE-4), которые получали бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день до 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 1 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, получавших бозентан, и у 3,9 % получавших плацебо (см. раздел 4.4.). При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей с ЛАГ (неконтролируемые педиатрические исследования FUTURE

1/2 и FUTURE 3/Extension), снижение гемоглобина в сравнении с исходным до уровня ниже 100 г/л наблюдалось у 10 % пациентов. Снижения 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.

Дети

Неконтролируемые клинические исследования 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 каждого нежелательного явления).

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 в день (n=33), 2 мг/кг массы тела 3 раза в день (n=31) или 4 мг/кг массы тела 2 раза в 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 со 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 ПЛАГН (FUTURE-4) 13 новорожденных получали диспергируемые таблетки бозентана в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в 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).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел. +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

http://roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Бозентан принимался здоровыми добровольцами в однократной дозе до 2400 мг и пациентами, имевшими заболевания, отличные от легочной гипертензии в дозе до 2000 мг/день в течение 2 месяцев. Головная боль от легкой до умеренной интенсивности была наиболее распространенным побочным эффектом.

Тяжелая передозировка может привести к выраженной артериальной гипотонии, требующей активного кардиоваскулярного медицинского вмешательства. В пост-маркетинговый период сообщалось о передозировке бозентаном подростка мужского пола, в организме которого находилось 10000 мг. У него проявились такие симптомы как тошнота, рвота, гипотензия, головокружение, потливость и ухудшение зрения. Восстановление наступило через 24 часа при поддержке кровяного давления.

Бозентан не удаляется из организма путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Вазодилатирующее средство.

Код АТХ: C02KX01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ETA и ETB. Бозентан снимает 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 проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты индуцируются при связывании ЕТ-1 с рецепторами ETA и ETB, 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 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 ЕТА и ЕТВ, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ЕТА ($K_i = 4,1-43$ нмоль), по сравнению с рецепторами ЕТВ ($K_i = 38-730$ нмоль). Бозентан специфически блокирует ЕТ рецепторы и не связывается с другими рецепторами.

Клиническая эффективность и безопасность

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 ФК по классификации 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 было 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 с коморбидной 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 $1,9 \pm 0,7$ лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов контролировали в среднем в течение $2,0 \pm 0,6$ 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/м², а также на снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт.ст. и ЛСС – до 389 дин-с/см⁵.

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 было 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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», или системная экспозиция) увеличиваются менее пропорционально дозе.

Абсорбция

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.

Биотрансформация и элиминация

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 снимается постепенно до 50-65 % от значений концентрации при однократном применении. Снижение, вероятно, обусловлено аутоиндукцией метаболизирующих печеночных ферментов. Состояние устойчивого равновесия достигается в течение 3-5 дней.

Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Бозентан выводится через кишечник с желчью, менее 3 % принятой 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 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 в особых группах 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.

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 у здоровых добровольцев.

Влияние печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетические параметры бозентана и его основного метаболита, Ro 48-5033, изучали у 5 пациентов с ЛАГ, обусловленной портальной гипертензией, и печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести, а также у 3 пациентов с ЛАГ, обусловленной другими причинами, и нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью класса В среднее значение (95 %-й 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 %-й 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 %-й ДИ] AUC: 76,1 [9,07-638] нг•ч/мл; Ro 48-5033: среднее [95 %-й 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 Бозентан противопоказано у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В или С по классификации Чайлд-Пью, см. раздел 4.3.).

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.

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, АС-052-356 [BREATHE-3]), свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана снимается 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный

Крахмал прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон К 29/32

Глицерил бегенат

Магния стеарат

Состав оболочки:

Этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть)

Опадрай® 02K230001 оранжевый:

 гипромеллоза 2910

 триацетин

 тальк

 титана диоксид (E171)

 краситель железа оксид желтый (E172)

 краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света места при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки двухслойной поливинилхлоридной/полихлортрифторэтиленовой (ПВХ/ПХТФЭ) и фольги алюминиевой. По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ГЕРОФАРМ», Российская Федерация
191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9
Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76
E-mail: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «ГЕРОФАРМ», 196608, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1
Телефон: +7(812) 703-79-75 (многоканальный)
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
Факс: +7(812) 703-79-76
Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru; farmakonadzor@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000499)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 12.01.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бозентан доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.