

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

Траклир ДТ, 32 мг, таблетки диспергируемые.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: бозентан.

Каждая таблетка диспергируемая содержит 32 мг бозентана (в виде бозентана моногидрата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (Е 951), натрий (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки диспергируемые.

Плоскоцилиндрические таблетки от почти белого до бледно-желтого цвета с фаской и двумя рисками, переходящими на боковую поверхность, на одной стороне и гравировкой «32» на другой стороне.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) II–III функционального класса (ФК) по классификации всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения клинических симптомов у взрослых и детей от 3 месяцев, включая:

- первичную (идиопатическую и наследственную) ЛАГ;
- вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;
- ЛАГ, ассоциированную с врожденными системно-легочными шунтами и с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых пациентов от 18 лет с системной склеродермией и дигитальными язвами (в случае, когда пациенты не могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования*Легочная артериальная гипертензия*

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

Применение таблеток диспергируемых изучено только у детей. Результаты сравнительной биодоступности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и таблеток диспергируемых у

взрослых показали более низкую экспозицию бозентана при приеме таблеток диспергируемых (см. раздел 5.2.). Таким образом, применение таблеток диспергируемых у взрослых может быть рекомендовано в тех случаях, когда пациенты не могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Траклир ДТ после перерыва в лечении.

#### Терапия в случае клинического ухудшения ЛАГ

В случае клинического ухудшения (например, при уменьшении дистанции ходьбы во время 6-минутного теста не менее чем на 10 % по сравнению с исходными показателями), несмотря на применение препарата Траклир ДТ в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе – не менее 4 недель), следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. Однако у части пациентов без ответа на лечение препаратом Траклир ДТ после 8 недель применения, положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4–8 недель терапии. При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Траклир ДТ, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Траклир ДТ до 250 мг 2 р/сут у некоторых пациентов с недостаточной эффективностью его дозы 125 мг 2 р/сут может способствовать некоторому повышению толерантности к физической нагрузке. Следует тщательно взвесить соотношение польза/риск для принятия решения об увеличении дозы препарата, принимая во внимание зависимость гепатотоксического действия препарата Траклир ДТ от его дозы.

#### Пропуск дозы

Если пациент забыл принять Траклир ДТ, пропущенную дозу препарата следует принять как можно скорее, после чего лечение продолжают в обычном режиме. Не следует принимать одновременно 2 дозы препарата для восполнения пропущенной дозы.

#### Прекращение терапии

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

Если принято решение об отмене препарата Траклир ДТ, 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 ДТ составляет 62,5 мг 2 р/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей дозы – 125 мг 2 р/сут. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Траклир ДТ после перерыва в лечении.

Необходимо проводить регулярное исследование клинического состояния пациента для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения. Необходима тщательная оценка

соотношения польза/риск, учитывая возможность гепатотоксического действия препарата Траклир ДТ.

Опыт применения препарата в контролируемых клинических исследованиях по данному показанию не превышает 6 месяцев.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста*

У пациентов старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Для пациентов с нарушениями функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы препарата.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

#### Дети

Изучение параметров фармакокинетики бозентана у детей свидетельствует о том, что концентрация бозентана в плазме крови у детей с ЛАГ в возрасте от 1 года до 15 лет в среднем оказывается ниже, чем у взрослых пациентов, и не повышается с увеличением дозы препарата Траклир ДТ более 2 мг/кг массы тела или частоты приема с 2 до 3 раз в день. Увеличение дозы препарата и кратности его приема, вероятно, не дают дополнительного клинического эффекта. На основании этих фармакокинетических данных, у детей с ЛАГ в возрасте 1 года и старше рекомендуется применять начальную и поддерживающую дозу 2 мг/кг массы тела утром и вечером.

При персистирующей ЛАГ новорожденных (ПЛГН) эффективность препарата Траклир ДТ в стандартной схеме лечения не доказана.

Данные об эффективности и безопасности применения препарата Траклир ДТ для снижения числа новых дигитальных язв с системной склеродермией у пациентов до 18 лет отсутствуют (см. раздел 4.2.). Фармакокинетику препарата Траклир ДТ у детей с данным заболеванием не изучали.

#### Способ применения

Таблетки диспергируемые следует принимать внутрь утром и вечером, независимо от времени приема пищи.

Рекомендации для получения жидкой формы препарата Траклир ДТ приведены в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бозентану 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);
- Исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) 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;
- Беременность (см. раздел 4.6.);
- Применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- Период лактации (отсутствуют клинические данные, см. раздел 4.6.);
- Персистирующая ЛАГ новорожденных (ПЛГН);
- Фенилкетонурия (препарат содержит аспартам).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения бозентана не установлена. Целесообразно рассмотреть назначение других средств, рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например, эпопростенол) в случае ухудшения клинического состояния пациента (см. раздел 4.2.).

Не установлено соотношение польза/риск у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ.

Траклир ДТ можно назначать только в случае, если систолическое АД выше 85 мм рт.ст. (см. раздел 4.3.).

Не установлена способность бозентана влиять на заживление уже существующих дигитальных язв.

##### Функция печени

Повышение активности АСТ и/или АЛТ на фоне применения бозентана носит дозозависимый характер. Изменения активности «печеночных» трансаминаз обычно отмечают в течение первых 26 недель терапии, но могут возникать и в более поздние сроки (см. раздел 4.8.). Указанные повышения могут 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 и 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 экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), такими как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А, хотя эти данные ограничены (см. раздел 4.5.).

Необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз перед началом терапии препаратом Траклир ДТ, 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 в 3–5 раз выше ВГН

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ решение о продолжении лечения препаратом Траклир ДТ возможно в сниженной дозе, или его прекращении должно приниматься в каждом конкретном случае. Контроль активности «печеночных» трансаминаз следует проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз вернется к исходным показателям, нужно оценить возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир ДТ в режиме, указанном ниже.

#### Активность АЛТ/АСТ в 5–8 раз выше ВГН

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир ДТ, а контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность «печеночных» трансаминаз вернется к исходным показателям, нужно оценить возможность возобновления приема препарата Траклир ДТ в режиме, указанном ниже.

#### Активность АЛТ/АСТ в 8 и более раз выше ВГН

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир ДТ не допускается.

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 ДТ следует прекратить, а возобновление приема препарата Траклир ДТ не допускается.

#### Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир ДТ можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от лечения 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. настоящей характеристики лекарственного препарата. Активность «печеночных» трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир ДТ, затем повторить контроль через 2 недели, после чего выполнять изложенные выше рекомендации.

#### Гемоглобин

На фоне лечения бозентаном 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 Траклир ДТ 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.

#### Веноокклюзионная болезнь легких

Случаи развития угрожающего жизни отека легких отмечены у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких на фоне применения сосудорасширяющих средств (в основном, простагличлинов). Таким образом, если во время лечения препаратом Траклир ДТ 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 бозентана у пациентов 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) наблюдали 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. Быстрое увеличение массы тела, снижение гемоглобина и усиление отеков нижних конечностей могут быть симптомами задержки жидкости в организме. По завершении исследования не было отмечено различий в числе госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью и показателе смертности у пациентов, принимавших бозентан или плацебо. По этой причине рекомендуется наблюдать за пациентами с целью выявления признаков 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 до начала лечения препаратом Траклир ДТ следует рассмотреть необходимость назначения диуретиков.

#### ЛАГ и инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

Опыт применения бозентана 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, которая достигает максимальных значений в течение первых 4 дней (см. раздел 4.5.). При назначении препарата Траклир ДТ пациентам, принимающим ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, следует уделять особое внимание переносимости препарата Траклир ДТ, особенно в начале лечения, принимая во внимание риск развития артериальной гипотензии и изменение функциональных «печеночных» тестов.

При совместном применении препарата Траклир ДТ и антиретровирусных препаратов, нельзя исключить отсроченного негативного влияния на печень и развитие нежелательной реакции (НР) со стороны крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией препаратом Траклир ДТ изоферментов системы цитохрома Р450, активность антиретровирусной терапии может снижаться, поэтому у таких пациентов эффективность терапии ВИЧ необходимо тщательно контролировать.

#### ЛАГ как следствие тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Эффективность и безопасность бозентана изучали в 12-недельном исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате ХОБЛ тяжелого течения. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости минутной вентиляции легких и снижении насыщения кислородом; из НР наиболее часто отмечалась одышка, выраженность которой уменьшалась при отмене бозентана.

#### Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Траклир ДТ и циклоспорина А не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение препарата Траклир ДТ с глибенкламидом, флуконазолом и рифампицином не рекомендуется. Более подробная информация указана в разделе 4.5.

Совместной терапии препаратом Траклир ДТ и ингибиторами изоферментов СYP3A4 и СYP2C9 необходимо избегать.

#### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 3,7 мг аспартама в каждой таблетке диспергируемой (см. раздел 4.3.). Аспартам является источником фенилаланина. Он может быть вреден, если у пациента фенилкетонурия – редкое генетическое нарушение, при котором накапливается фенилаланин из-за неспособности организма правильно выводить его.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку диспергируемую, то есть по сути «не содержит натрия».

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Бозентан является индуктором изоферментов системы цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4, и, возможно, CYP2C19. Поэтому, при одновременном применении бозентана 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 бозентана, 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 изоферментов CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При совместном 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 плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир ДТ и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол или ритонавира) и ингибитора изофермента CYP2C9 (вориконазола).

##### Циклоспорин А

Одновременное применение бозентана и циклоспорина А (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При сочетании этих препаратов начальная остаточная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением одного бозентана. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3–4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Механизм данного взаимодействия, вероятно, связан с ингибированием циклоспорином транспортного белка, ответственного за перенос бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина А (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови снижается почти на 50 %. Данное изменение, наиболее вероятно, обусловлено индукцией изофермента CYP3A4 бозентаном.

##### Такролимус, сиролимус

Одновременное применение с бозентаном в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с одновременным применением с циклоспорином А. При совместном применении с бозентаном концентрация такролимуса и сиролимуса в плазме 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 НР со стороны бозентана и контроль концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови.

##### Глибенкламид

Одновременное применение бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут в течение 5 дней сопровождалось снижением концентрации глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40 % и возможным значительным уменьшением гипогликемического эффекта препарата. Концентрация бозентана в плазме крови также снижалась на 29 %. Кроме того, у пациентов, получавших сочетанную терапию, возрастала частота повышения активности «печеночных» трансаминаз. И глибенкламид, и бозентан ингибируют 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 бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут и рифампицина, который является мощным индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, у 9 здоровых добровольцев в течение 7 дней концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58 %, а у отдельных пациентов – на 90 %. Как результат, можно ожидать значительное снижение эффективности бозентана при совместном применении с рифампицином. Одновременное применение рифампицина и бозентана не рекомендуется. Данных о совместном применении бозентана с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и Зверобой продырявленный, недостаточно. Тем не менее, при их совместном 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 бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут и комбинации лопинавир + ритонавир 400 + 100 мг 2 р/сут в течение 9,5 дней у здоровых добровольцев начальная остаточная концентрация бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении одного бозентана. На 9 день концентрация бозентана в плазме 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 ДТ.

При совместном применении с бозентаном 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.

### 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, совместное применение этих препаратов не рекомендуется.

### Гормональные контрацептивы

При одновременном применении в течение 7 дней бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут и одной дозы перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, отмечалось снижение площади под кривой «концентрация-время» (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 бозентана в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 6 дней приводит к снижению концентрации в плазме крови как S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9), так и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) на 29 % и 38 %, соответственно. Согласно клиническому опыту, одновременное применение бозентана и варфарина у пациентов с ЛАГ не приводило к клинически значимым изменениям 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 НР не отличалась у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется изменения дозы варфарина или других аналогичных антикоагулянтов для приема внутрь при добавлении к терапии бозентаном. Тем не менее, рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в начале применения бозентана и при увеличении его дозы.

### Симвастатин

При одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут в течение 5 дней концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активного метаболита бетагидроксикислоты снижается в плазме крови на 34 % и 46 %, соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. Рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови и соответствующая коррекция дозы симвастатина.

### Кетоконазол

Одновременное применение бозентана в дозе 62,5 мг 2 р/сут в течение 6 дней и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Изменение дозы препарата Траклир ДТ не требуется. Несмотря на отсутствие данных исследований *in vivo*, предполагается, что аналогичное повышение концентрации бозентана в плазме крови может отмечаться 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 с медленным метаболизмом, опосредованным изоферментом CYP2C9, существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может способствовать увеличению частоты и выраженности НР.

### Эпопростенол

Ограниченные результаты исследования, в ходе которого 10 детей получали бозентан в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного применения максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и AUC бозентана были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузии эпопростенола (см. раздел 5.2.).

### Силденафил

При одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут (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.

### Тадалафил

При одновременном применении многократных доз бозентана в дозе 125 мг 2 р/сут и тадалафила в дозе 40 мг 1 р/сут отмечалось снижение AUC и  $C_{max}$  тадалафила на 42 % и 27 %, соответственно. Тадалафил не влияет на AUC и  $C_{max}$  бозентана и его метаболитов.

### Дигоксин

Одновременное применение бозентана в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней сопровождается снижением AUC,  $C_{\max}$  и минимальной концентрации ( $C_{\min}$ ) дигоксина на 12 %, 9 % и 23 %, соответственно. Индукция гликопротеина Р, возможно, лежит в основе механизма этого взаимодействия. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

### Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

### Женщины с детородным потенциалом/Контрацепция у мужчин и женщин

Поскольку на фоне приема препарата Траклир ДТ 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 ДТ 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 ДТ;
- Тест на беременность рекомендуется проводить 1 раз в месяц для установления беременности на ранних сроках.

Перед началом лечения препаратом Траклир ДТ у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует подтвердить отсутствие беременности, обсудить надежные методы по предупреждению беременности и выбрать подходящие для пациента методы контрацепции. 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 Траклир ДТ 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 Траклир ДТ у беременных не получено. Возможный риск для человека неизвестен. Применение препарата Траклир ДТ во время беременности противопоказано.

### Лактация

Данные из истории болезни свидетельствуют о присутствии бозентана в грудном молоке. Недостаточно информации о влиянии бозентана на младенца на грудном вскармливании. Если необходимо проведение терапии препаратом Траклир ДТ в период лактации, грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

## Фертильность

В доклинических исследованиях у самцов выявили изменения в семенниках. 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 долгосрочное влияние лечения бозентаном на фертильность у пациентов-мальчиков.

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

Специальные исследования по оценке воздействия препарата Траклир ДТ на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не проводились. Тем не менее, препарат Траклир ДТ может вызывать артериальную гипотензию, симптомы головокружения, нечеткость зрения или обморок, что оказывает отрицательное влияние на управление транспортным средством и работу с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

В 20 плацебо-контролируемых клинических исследованиях, 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 реакциями 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 нижних конечностей 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 4.4.).

Профиль безопасности бозентана в неконтролируемых клинических исследованиях у детей не отличался от профиля безопасности препарата у взрослых пациентов с ЛАГ в базисных исследованиях, за исключением частоты инфекционных заболеваний, которая была выше у детей (69,0 %), чем у взрослых (41,3 %). Это различие в частоте инфекционных заболеваний может быть частично объяснено большей средней продолжительностью терапии бозентаном у детей (71,8 недель), чем взрослых (17,4 недели). Среди НР наиболее часто отмечали инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (25 %), легочную (артериальную) гипертензию (20 %), назофарингит (17 %), повышение температуры тела (15 %), рвоту (13 %), бронхит (10 %), боли в животе (10 %) и диарею (10 %).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Указанные ниже НР зарегистрированы в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде и представлены согласно терминологии медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В зависимости от частоты возникновения НР сгруппированы следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

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

| Системно-органный класс                                                               | Частота            | Нежелательные реакции                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                             | Очень часто        | Инфекции верхних дыхательных путей <sup>6</sup><br>Назофарингит <sup>6</sup><br>Бронхит <sup>6</sup>       |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>                             | Часто              | Анемия <sup>6</sup><br>Снижение гемоглобина <sup>6</sup>                                                   |
|                                                                                       | Нечасто            | Тромбоцитопения <sup>1</sup><br>Нейтропения<br>Лейкопения <sup>1</sup>                                     |
|                                                                                       | Частота неизвестна | Анемия или снижение гемоглобина, требующее гемотрансфузии <sup>1</sup>                                     |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                                          | Часто              | Реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и кожную сыпь) <sup>2</sup>              |
|                                                                                       | Редко              | Анафилактические реакции и/или ангионевротический отек <sup>1</sup>                                        |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                           | Очень часто        | Головная боль <sup>3,6</sup>                                                                               |
|                                                                                       | Часто              | Обморок <sup>1,4</sup>                                                                                     |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                                             | Частота неизвестна | Нечеткость зрения <sup>1</sup>                                                                             |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | Часто              | Ощущение сердцебиения <sup>1,4</sup>                                                                       |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | Часто              | «Приливы» крови к коже лица и верхней половине тела <sup>6</sup><br>Артериальная гипотензия <sup>1,4</sup> |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Часто              | Заложенность носа <sup>1</sup>                                                                             |

| Системно-органный класс                                   | Частота     | Нежелательные реакции                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>    | Очень часто | Рвота <sup>6</sup><br>Боль в животе <sup>6</sup><br>Диарея <sup>6</sup>                                                   |
|                                                           | Часто       | Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь<br>Диарея                                                                          |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> | Очень часто | Изменение показателей функциональных «печеночных» тестов (см. раздел 4.4.) <sup>6</sup>                                   |
|                                                           | Нечасто     | Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита и/или желтухи <sup>1</sup> (см. раздел 4.4.) |
|                                                           | Редко       | Цирроз печени<br>Печеночная недостаточность <sup>1</sup><br>Аутоиммунный гепатит <sup>4</sup>                             |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>       | Часто       | Эритема                                                                                                                   |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>         | Очень часто | Периферические отеки <sup>6</sup><br>Задержка жидкости <sup>5</sup><br>Повышение температуры тела <sup>6</sup>            |

<sup>1</sup> Данные получены из пострегистрационных наблюдений, частота определена с помощью статистического моделирования данных плацебо-контролируемых клинических исследований.

<sup>2</sup> Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 9,9 % пациентов, которые получали бозентан, и у 9,1 % – плацебо.

<sup>3</sup> Головную боль отмечали 11,5 % пациентов, которые получали бозентан, и 9,8 % – плацебо.

<sup>4</sup> Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

<sup>5</sup> Появление периферических отеков и задержку жидкости отмечали 13,2 % пациентов, которые получали бозентан, и 10,9 % – плацебо.

<sup>6</sup> Данные получены из неконтролируемых клинических исследований у детей.

В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени неизвестной этиологии на фоне длительной терапии бозентаном 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 ДТ (см. раздел 4.4.).

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Изменения лабораторных показателей*

##### Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ)

Применение бозентана сопровождалось дозозависимым повышением активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно и, как правило, бессимптомно. В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени и печеночной недостаточности. Механизм развития этих НР неясен. Эта повышенная активность «печеночных» трансаминаз может спонтанно нормализоваться на фоне применения препарата Траклир ДТ 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 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, повышение активности «печеночных» трансаминаз в 3 раза и более ВГН наблюдалось у 2 % пациентов.

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

##### Гемоглобин

В плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых снижение гемоглобина ниже 100 г/л по сравнению с исходным уровнем было отмечено у 8,0 % пациентов, получающих бозентан, и у 3,9 % – плацебо. При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей, снижение исходного гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 10 % пациентов. Снижение гемоглобина ниже 80 г/л отмечено не было.

У 6 из 13 новорожденных с ПЛГН отмечали снижение исходно нормального гемоглобина ниже нижней границы нормы на фоне лечения бозентаном.

##### Дети

Профиль безопасности бозентана у детей в первом неконтролируемом исследовании таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в базисных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали «приливы» крови к лицу и верхней половине тела (21 %), головную боль и изменение показателей функциональных «печеночных» тестов (16 % для каждой НР).

Обобщенный анализ результатов исследований бозентана в лекарственной форме таблетки диспергируемые по 32 мг включал данные 100 детей с ЛАГ. Бозентан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела 2 р/сут (n=33), 2 мг/кг массы тела 3 р/сут (n=31) или 4 мг/кг массы тела 2 р/сут

(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. Средняя продолжительность лечения составила 71,8 недель (от 0,4 до 258 недель).

Профиль безопасности у детей по данным неконтролируемых исследований был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому в базовых исследованиях у взрослых пациентов с ЛГ, за исключением инфекций, которые отмечались чаще, чем у взрослых (69,0 % по сравнению с 41,3 %). Наиболее частыми НР 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 НР существенно не различалась у пациентов младше или старше 2 лет, однако данный вывод основан на данных только 21 пациента в возрасте до 2 лет, включая 6 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 1 года. НР в виде нарушения функции печени и анемии/снижения гемоглобина наблюдались у 9 % и 5 % пациентов, соответственно.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у новорожденных с ПЛГН (FUTURE-4), всего 13 новорожденных получали таблетки диспергируемые бозентана в дозе 2 мг/кг массы тела 2 р/сут (8 пациентов получали плацебо). Средняя продолжительность лечения бозентаном и плацебо составила, соответственно, 4,5 дня (от 0,5 до 10 дней) и 4,0 дня (от 2,5 до 6,5 дней). Самыми частыми НР 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).

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [nrp@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:nrp@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: [www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### **4.9. Передозировка**

Бозентан применяли в однократной дозе до 2400 мг у здоровых добровольцев и в дозе до 2000 мг/сут в течение 2 месяцев у пациентов с другими, кроме ЛАГ, заболеваниями.

##### Симптомы

Наиболее часто встречающимся симптомом передозировки была головная боль легкой или 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 10000 мг бозентана, который проявлялся тошнотой, рвотой, выраженным снижением АД, головокружением, повышенным потоотделением и нарушением четкости зрительного восприятия.

## Лечение

Состояние полностью нормализовалось в течение 24 часов на фоне поддерживающей гипертензивной терапии.

Бозентан не удаляется при гемодиализе.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивные средства; другие антигипертензивные средства; антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии.

Код АТХ: C02KX01.

### Механизм действия

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

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

Бозентан конкурирует с ЭТ-1 и другими ЭТ пептидами за связывание с ЭТА и ЭТВ, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ЭТА ( $K_i = 4,1\text{--}43$  нмоль), по сравнению с рецепторами ЭТВ ( $K_i = 38\text{--}730$  нмоль).

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

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

### Клиническая эффективность и безопасность

Результаты инвазивных исследований гемодинамики показали, что лечение бозентаном приводит к значительному повышению сердечного индекса, а также существенному снижению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в правом предсердии.

Длительное (в течение 12 и 16 недель) лечение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированной со склеродермией) III–IV ФК по классификации ВОЗ бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (блокаторами «медленных» кальциевых каналов), диуретиками, кислородом и дигоксином, но не эпопростенолом, сопровождалось уменьшением выраженности симптомов ЛАГ и

значительным увеличением толерантности к физическим нагрузкам (по результатам теста с 6-минутной ходьбой). Эти эффекты отмечались через 4 недели, отчетливо проявлялись через 8 недель и сохранялись до 28 недель в подгруппе пациентов активного лечения.

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

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

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

В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку жизненно важных показателей. Средняя продолжительность приема бозентана составила  $1,9 \pm 0,7$  лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов контролировали в среднем в течение  $0,2 \pm 0,6$  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.

#### *Совместное применение с эпопростенолом*

Совместное применение бозентана и эпопростенола изучали в двух исследованиях: 10 из 19 пациентов детского возраста получали одновременно бозентан и эпопростенол в течение 12 недель. Профиль безопасности комбинированного лечения не отличался от профиля безопасности при применении препаратов по отдельности, переносимость комбинированного лечения у детей и взрослых пациентов была хорошая. Клинические преимущества указанного комбинированного лечения не наблюдались.

#### *Системная склеродермия с дигитальными язвами*

Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и дигитальными язвами (в настоящее время или в анамнезе в течение последнего года) показали, что в течение всего периода применения бозентана наблюдается достоверное уменьшение числа новых дигитальных язв по сравнению с плацебо.

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

#### Дети

##### *Исследования, проведенные у детей с ЛАГ*

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

Бозентан, в лекарственной форме таблетки диспергируемые, применяли в дозе 2 и 4 мг/кг массы тела 2 раза в день у 36 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет. Риск ухудшения течения заболевания (смерть, пересадка легких или госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ), который оценивали по методу Каплан-Майера, через 2 года составил 78,9 %. Показатель общей выживаемости, согласно оценке по Каплан-Майеру, через 2 года составил 91,2 %.

В исследовании с участием 64 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет со стабильной ЛАГ, которые получали бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 или 3 раза в день в течение 24 недель, установлено, что клиническое состояние большей части пациентов оставалось стабильным согласно ФК (97 % – при приеме препарата 2 раза в день, 100 % – 3 раза в день) и результатам общей клинической оценки исследователей (94 % – при приеме препарата 2 раза в день, 93 % – 3 раза в день). Неосложненное течение ЛАГ согласно оценке по методу Каплан-Майера (случаи смерти, трансплантации легкого или госпитализации в связи с ухудшением ЛАГ), отмечали у 96,9 % и 96,7 % пациентов, принимающих препарат 2 и 3 раза в день, соответственно.

Клинически значимого преимущества применения препарата в дозе 2 мг/кг массы тела 3 раза в день по сравнению с его приемом 2 раза в день не установлено.

*Исследования, проведенные у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией новорожденных (ПЛГН)*

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у детей, рожденных преждевременно или в нормальные сроки (гестационный возраст 36–42 недели) с ПЛГН и при субоптимальном ответе на ингаляции окиси азота (iNO), продолжительностью не менее 4 часов, в качестве дополнительного средства через назогастральный зонд вводили бозентан в лекарственной форме таблетки диспергируемые в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день (N=13) или плацебо (N=8) на фоне терапии iNO. Бозентан применяли до полной отмены iNO или до исчезновения эффекта от проводимого лечения (потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации [ЭКМО] или в применении альтернативного средства вазодилатации сосудов легких). Максимальная продолжительность лечения составила 14 дней.

Средняя продолжительность лечения составила 4,5 дня (от 0,5 до 10,0 дней) в группе бозентана и 4,0 дня (от 2,5 до 6,5 дней) – в группе плацебо.

Результаты, полученные в данной популяции, не указывают на дополнительные преимущества применения бозентана:

- Средняя продолжительность применения iNO при одновременном применении бозентана составляла 3,7 дней и 2,9 дней – плацебо (p=0,34).
- Средняя продолжительность пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составляла 10,8 дней при одновременном применении бозентана и 8,6 дней – плацебо (p=0,24).
- У одного пациента, получавшего бозентан, эффект от лечения отсутствовал (потребность в ЭКМО, согласно требованиям протокола), что было диагностировано на основании повышения индекса оксигенации через 8 часов после введения первой дозы препарата. Состояние пациента улучшилось в течение 60 дней последующего наблюдения.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема бозентана. После приема внутрь системная экспозиция бозентана меняется пропорционально дозе в диапазоне доз до 500 мг. При приеме внутрь более высоких доз бозентана  $C_{max}$  и AUC увеличиваются менее пропорционально дозе. Ограниченные фармакокинетические данные



свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ примерно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

### Абсорбция

Абсолютная биодоступность бозентана 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 снижается постепенно до 50–65 % от значений концентрации при однократном применении. Состояние устойчивого равновесия достигается в течение 3–5 дней.

Бозентан метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Бозентан выводится через кишечник с желчью, менее 3 % принятой дозы внутрь выводится почками.

Бозентан образует 3 метаболита, один из которых обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит выводится преимущественно в неизменном виде с желчью. У взрослых пациентов экспозиция активного метаболита выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с признаками холестаза экспозиция этого метаболита может возрастать.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. *In vitro* бозентан подавляет активность BSEP.

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

### Сравнение лекарственных форм

В перекрестном исследовании изучали параметры фармакокинетики у 16 взрослых здоровых добровольцев, которые принимали бозентан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 62,5 мг, или в лекарственной форме таблетки диспергируемые в дозе 64 мг (32 мг x 2). После приема таблеток диспергируемых экспозиция бозентана была ниже, чем после приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой (соотношение средних геометрических значений  $AUC_{0-\infty}$  0,87). Вид лекарственной формы не оказывал значимого влияния на время достижения максимальной концентрации и  $T_{1/2}$  бозентана.

### Особые группы 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.

### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (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.

#### *Печеночная недостаточность*

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

Фармакокинетика бозентана у пациентов с *тяжелой* печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучена. Применение препарата Траклир ДТ противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью *умеренной и тяжелой* степенями тяжести (класс В или С по классификации Чайлд-Пью).

#### Дети

Исследования фармакокинетики бозентана проводили также у детей. Тем не менее, фармакокинетические характеристики бозентана у детей до 2 лет полностью не определены ввиду ограниченных данных у этой категории пациентов.

Результаты исследования фармакокинетики у 19 детей с ЛАГ в возрасте от 3 до 15 лет при однократном и многократном приеме внутрь бозентана в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день, свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана снижается со временем в полном соответствии с автоиндукционными свойствами бозентана. Средние значения AUC (коэффициент вариации [CV %]) бозентана у детей, получающих бозентан в дозах 31,25 мг, 62,5 мг или 125 мг 2 раза в день, составляли 3496 (49 %), 5228 (79 %), и 6124 (27 %) нг•ч/мл, соответственно, и были ниже среднего значения этого показателя (8149 (47 %) нг•ч/мл) у взрослых пациентов с ЛАГ, принимавших бозентан в дозе 125 мг 2 раза в день. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10–20 кг, 20–40 кг и более 40 кг составила, соответственно, 43 %, 67 % и 75 %, от соответствующих показателей у взрослых.

Исследование таблеток диспергируемых у 36 пациентов с ЛАГ в возрасте от 2 до 11 лет не обнаружило пропорциональной зависимости фармакокинетических параметров от величины дозы, поскольку в равновесном состоянии концентрация бозентана в плазме крови и значения AUC оказались близки при приеме внутрь бозентана в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг массы тела 2 раза

в день, соответственно ( $AUC_{\tau}$ : 3 577 и 3 371 нг•ч/мл). Общая системная экспозиция у детей была примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых пациентов на фоне приема бозентана в поддерживающей дозе 125 мг 2 раза в день, однако отмечено существенное совпадение диапазонов экспозиции у детей и взрослых.

В целом, в группе детей ( $n=31$ ), принимавших бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза в день, его средняя суточная экспозиция составляла 8535 нг•ч/мл, а  $AUC_{\tau}$  – 4268 нг•ч/мл (CV: 61%). У детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет средняя суточная экспозиция составила 7879 нг•ч/мл, а  $AUC_{\tau}$  – 3939 нг•ч/мл (CV: 72 %). У детей от 3 месяцев до 1 года ( $n=2$ ) –  $AUC_{\tau}$  составляла 5914 нг•ч/мл (CV: 85 %), а у пациентов от 1 года до 2-х лет ( $n=7$ )  $AUC_{\tau}$  – 3507 нг•ч/мл (CV: 70 %). У пациентов старше 2 лет ( $n=22$ ) средняя суточная экспозиция бозентана составила 8820 нг•ч/мл, а  $AUC_{\tau}$  – 4410 нг•ч/мл (CV: 58 %). Применение бозентана в дозе 2 мг/кг 3 раза в день не приводило к повышению экспозиции бозентана, и средняя суточная экспозиция при этом составляла 7275 нг•ч/мл (CV: 83 %,  $n=27$ ).

Полученные данные подтверждают, что концентрация бозентана в плазме крови достигает плато у детей при приеме более низких доз по сравнению со взрослыми. Кроме того, прием препарата в дозах выше 2 мг/кг 2 раза в день (4 мг/кг 2 раза в день или 2 мг/кг 3 раза в день) не приводит к увеличению экспозиции бозентана у детей.

В исследовании, проведенном у новорожденных, концентрации бозентана повышались медленно и непрерывно на протяжении первого интервала между приемами препарата, при этом достигнутая экспозиция была низкой ( $AUC_{0-12}$  в цельной крови 164 нг•ч/мл,  $n=11$ ). В равновесном состоянии  $AUC_{\tau}$  составила 6165 нг•ч/мл (CV: 133 %,  $n=7$ ), что сопоставимо с величиной экспозиции у взрослых пациентов с ЛАГ при приеме бозентана в дозе 125 мг 2 раза в день, учитывая соотношения распределения препарата в цельной крови и плазме крови, равное 0,6.

Значимость полученных данных в отношении гепатотоксичности препарата не определена. На фармакокинетику бозентана не оказывают существенного влияния пол и сопутствующее применение эпопростенола.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая РН 102

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Винная кислота

Ароматизатор Тутти-Фрутти (идентичный натуральному)

Аспартам (Е 951)

Ацесульфам калия

Магния стеарат

### 6.2. Несовместимость

Не применимо.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

#### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

#### 6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в блистере из алюминиевой (Al/Al) фольги.

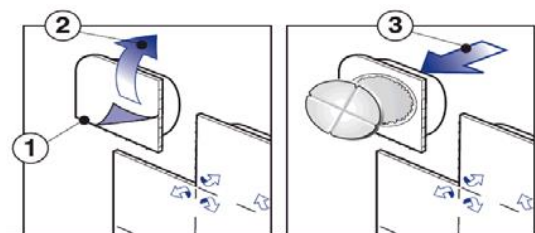
По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

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

##### Подготовка к применению

Конструкция блистера, в котором размещены таблетки Траклир ДТ, препятствует случайному доступу к ним детей.

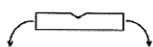
Для того чтобы извлечь таблетку диспергируемую из блистера, необходимо:



1. По линии перфорации отделить от блистера одну ячейку, содержащую одну таблетку препарата.
2. Отогнуть края фольги в направлении стрелок и снять ее.
3. Выдавить таблетку из ячейки.

Для получения жидкой формы препарата Траклир ДТ, таблетку диспергируемую следует растворить в воде. Для этого в ложку наливают немного воды и кладут в нее таблетку. Таблетка должна быть целиком покрыта водой. При перемешивании добиваются полного растворения таблетки. Полученный раствор принимается пациентом. Для того, чтобы на ложке не осталось следов препарата, в нее добавляют еще немного воды и вновь проглатывают. Чтобы убедиться, что препарат принят полностью, нужно, при возможности, выпить еще стакан воды.

При необходимости таблетку диспергируемую можно разделить на части, разламывая вдоль нанесенных на нее рисок. Для этого таблетку рисками вверх зажимают с двух сторон от риски большим и указательным пальцами и разламывают на равные части, как показано на рисунке (см. ниже).



Оставшуюся часть таблетки после деления хранят при температуре от 15 °С до 25 °С в течение не более 7 дней.

Особые требования по утилизации отсутствуют.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация  
ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Тел.: +7 (495) 755-83-57  
Факс: +7 (495) 755-83-58  
Эл. почта: [DrugSafetyRU@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyRU@its.jnj.com)

### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*  
ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2  
Тел.: +7 (495) 755-83-57  
Факс: +7 (495) 755-83-58  
Эл. почта: [DrugSafetyRU@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyRU@its.jnj.com)

## 8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(010584)-(РГ-RU)

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Траклир ДТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.