Бозенекс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Бозентан

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, допускается желтоватый оттенок.

	1 таб.
бозентан моногидрат	64.541 мг,
что соответствует содержанию бозентана	62.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал прежелатинизированный, глицерил дибегенат, повидон K90, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк, этилцеллюлоза, триацетин, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E 172)).

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, допускается желтоватый оттенок.

	1 таб.
бозентан моногидрат	129.082 мг,
что соответствует содержанию бозентана	125 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал прежелатинизированный, глицерил дибегенат, повидон K90, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), тальк, этилцеллюлоза, триацетин, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E 172)).

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

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

Бозентан конкурирует с ЕТ-1 и другими ЕТ пептидами за связывание с ET_A и ET_B, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ET_A (Ki=4.1-43 нмоль) по сравнению с рецепторами ET_B (Ki=38-730 нмоль).

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

При изучении ЛАГ на моделях у животных показано, что длительное введение бозентана внутрь снижает легочное сосудистое сопротивление и способствует обратному развитию гипертрофии сосудов легких и правого желудочка. Показано, что при легочном фиброзе бозентан уменьшает накопление коллагена в легких. Результаты инвазивных исследований гемодинамики показали, что лечение бозентаном приводит к значительному повышению сердечного индекса, а также существенному снижению давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в правом предсердии. Длительное (в течение 12 и 16 недель) лечение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированное со склеродермией) III-IV 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 показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию вследствие ЛАГ и случаи смерти).

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

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

В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку жизненно важных показателей.

Средняя продолжительность приема бозентана составила 1.9±0.7 лет (от 0.1 до 3.3 лет), клиническое состояние пациентов контролировали в среднем в течение 0.2±0.6 лет. У большей части пациентов был подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72%) и определен III ФК (84%) по классификации ВОЗ. Показатель выживаемости в группе в целом (согласно оценке по методу Каплана-Майера) через 1 год лечения бозентаном составил 93%, а через 2 года - 84%. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплан-Майера были ниже.

Изучение эффективности у детей с ЛАГ. Исследование параметров фармакокинетики бозентана проводили у детей с ЛАГ II-III ФК в возрасте от 3 до 15 лет в течение 12 недель терапии препаратом. Анализ гемодинамических показателей указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0.5 л/мин/$м^2$, а также на умеренное снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) - до 389 дин×с/$см^5$.

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

У пациентов, получавших бозентан или плацебо в течение 16 недель, в среднем, отмечено 1.4 и 2.7 новых язвенных поражений соответственно (p=0.0042). В исследовании продолжительностью 24 недели число новых язвенных поражений конечностей у пациента составляло в среднем 1.9 и 2.7 соответственно (p=0.0351). Влияние бозентана на скорость заживления язвенных поражений не установлено.

Фармакокинетика

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

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема препарата.

После в/в введения бозентана V_d и клиренс снижаются с увеличением дозы и повышаются со временем. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высокой дозы бозентана увеличение C_{max} в плазме крови и AUC по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

Всасывание

Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50%, прием пищи не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме крови достигается через 3-5 ч после приема препарата внутрь.

Распределение

Бозентан в высокой степени (более 98%) связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Бозентан не проникает в эритроциты.

После однократного введения в/в в дозе 250 мг V_d составляет 18 л.

Метаболизм и выведение

После однократного введения в/в в дозе 250 мг клиренс - 8.2 л/ч. $T_{1/2}$ - 5.4 ч. При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно и составляет 50-65% от концентрации при однократном применении. Вероятно, снижение концентрации бозентана обусловлено аутоиндукцией ферментов печени. Равновесное состояние достигается в течение 3-5 дней. Бозентан выводится через кишечник с желчью после завершения метаболизма в печени при участии изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками. В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, но только один из них обладает фармакологической активностью.

Фармакологически активный метаболит преимущественно выводится с желчью. У взрослых пациентов концентрация активного метаболита в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев. У пациентов с признаками холестаза системное воздействие этого метаболита может возрастать. Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. In vitro бозентан подавляет активность BSEP (Bile Salt Export Pump, насос выведения солей желчных кислот) в культурах гепатоцитов. В исследованиях in vitro показано, что бозентан не оказывает значимый ингибирующий эффект на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Дети старше 2 лет. Фармакокинетические параметры при однократном и многократном применении бозентана в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, изучали у детей с ЛА, дозу препарата подбирали на основании массы тела пациентов (AC-052-356 [BREATHE-3]). Воздействие бозентана снижалось со временем по характерной для бозентана кривой, обусловленной способностью бозентана к аутоиндукции. Средние значения AUC (CV%) у детей, получающих бозентан 2 раза/сут в дозах 31.25 мг, 62.5 мг и 125 мг, составляли 3.496 нг×ч/мл (49%), 5.428 нг×ч/мл (79%) и 6.124 (27%) нг×ч/мл соответственно, и были ниже, чем значения 8.149 нг×ч/м 47%) у взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали 125 мг бозентана. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составила 43%, 67% и 75% от соответствующих показателей у взрослых.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) не отмечено существенных изменений показателей фармакокинетики бозентана. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легкими нарушениями функции печени значения AUC бозентана в равновесном состоянии выше на 9%, а активного метаболита Ro 48-5033 - на 33%. У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) и ЛА, ассоциированной с портальной гипертензией, AUC бозентана в равновесном состоянии оказалось в 4.7 раза выше, а активного метаболита Ro 48-5033 - в 12.4 раза выше, чем у пациентов с ЛАГ с сохранной функцией почек.

Фармакокинетика бозентана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации

Чайлд-Пью) не изучена. Рекомендуется избегать применения препарата Бозенекс у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (класс B и C по классификации Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 15-30 мл/мин) концентрация в плазме крови бозентана снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы. Применение бозентана у пациентов, которым проводится гемодиализ, не изучено. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови, значительного выведения бозентана из сосудистого русла во время гемодиализа не ожидается.

Показания к применению:

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV ФК по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3-х лет, включая:

— первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию;

— вторичную легочную артериальную гипертензию на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;

— легочную артериальную гипертензию, ассоциированную с врожденными пороками сердца и в частности с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

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

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Склерит
- Склеродермия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата;

— нарушение функции печени умеренной и тяжелой степени тяжести (класс B и C по классификации Чайлд-Пью);

— исходное повышение активности печеночных трансаминаз:
АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза от ВГН;

— одновременное применение с циклоспорином А;

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст. у взрослых или систолическое АД <80% нижней границы нормы, соответствующей возрасту и полу ребенка);

— беременность;

— применение у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции;

— период грудного вскармливания;

— применение у детей до 18 лет для уменьшения числа новых дигитальных язв (в связи с отсутствием клинических данных);

— детский возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма);

— не рекомендуется одновременное применение препарата с глибенкламидом, флуконазолом, рифампицином, мощными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (см. разделы "Лекарственное взаимодействие" и "Особые указания").

С осторожностью: артериальная гипотензия; ХОБЛ; легкие нарушения функции печени (класс A по классификации Чайлд-Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения); сопутствующая левожелудочковая недостаточность.

Способ применения и дозы:

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

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

Применение у взрослых

Начальная доза препарата Бозенекс составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей 125 мг 2 раза/сут.

Терапия в случае клинического ухудшения ЛАГ. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения в случае клинического ухудшения (например, при уменьшении дистанции по результатам теста с 6-минутной ходьбой не менее чем на 10% по сравнению с исходными показателями), несмотря на применение препарата Бозенекс в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе - не менее 4 недель). Однако у части пациентов при неэффективности препарата Бозенекс после 8 недель применения, положительный эффект может наблюдаться после дополнительных 4-8 недель лечения. При наступлении клинического ухудшения спустя несколько месяцев лечения препаратом Бозенекс, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. Увеличение дозы препарата Бозенекс до 250 мг 2 раза/сут у некоторых пациентов при недостаточной эффективности его дозы 125 мг 2 раза/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 Бозенекс от его дозы.

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

Для уменьшения количества новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии

Назначение лечения и наблюдение за ним должен осуществлять только врач, имеющий опыт лечения системной склеродермии. У **взрослых** пациентов начальная доза препарата Бозенекс составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей - 125 мг 2 раза/сут. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Бозенекс после перерыва в лечении. Клинический опыт применения препаратов бозентана по данному показанию не превышает 6 месяцев. Необходимо регулярно оценивать эффективность терапии и необходимость ее продолжения. Следует проводить надлежащий анализ соотношения пользы от терапии и потенциального риска побочных реакций с учетом гепатотоксичности бозентана.

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

Применение у пациентов особых групп

У **пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью)** не требуется коррекции дозы препарата. Следует избегать применения препарата Бозенекс у пациентов с **печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести (класс В и С по классификации Чайлд-Пью).**

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

У **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** не требуется коррекция дозы препарата.

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

Легочная артериальная гипертензия

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

Масса тела	**Начальная доза (4 недели)**	**Поддерживающая доза**
от 10 до 20 кг	1 раз/сут 31.25 мг (1/2 таблетки по 62.5 мг)	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таблетки по 62.5 мг)
от 20 до 40 кг	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таблетки по 62.5 мг)	2 раза/сут 62.5 мг
более 40 кг	2 раза/сут 62.5 мг	2 раза/сут 125 мг

Данные о применении препарата у **пациентов с массой тела до 40 кг** ограничены. Для подбора дозы таким пациентам следует использовать информацию, указанную в таблице подбора доз у детей с ЛАГ.

Побочное действие:

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

Наиболее часто (у 1% и более получающих бозентан и у 0.5%, получающих плацебо), отмечали головную боль (11.5% против 9.8%), отеки нижних конечностей и/или задержку жидкости (13.2 % против 10,9 %), повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10.9% против 4.6%) и анемию/снижение гемоглобина (9.9% против 4.9%).

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

Побочные реакции в 20 плацебо-контролируемых исследованиях бозентана в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

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

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

Частота	**Побочные реакции**
Со стороны системы кроветворения	
часто	анемия снижение гемоглобина
частота неизвестна	*анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфузии*
нечасто	*тромбоцитопения* *нейтропения* *лейкопения*
Со стороны иммунной системы	
часто	реакции повышенной чувствительности (в т.ч. дерматит, кожный зуд, кожная сыпь)[1]
редко	*анафилактические реакции и/или ангионевротический отек*
Со стороны нервной системы	
очень часто	головная боль[2]
часто	обморок[3]
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
часто	*ощущение сердцебиения*[3] "приливы" крови к коже лица *снижение АД*[3]
Со стороны пищеварительной системы	
часто	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диарея
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
очень часто	изменение показателей функции печени
нечасто	*повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита (включая возможное обострение существующего гепатита) и/или желтухи*
редко	*цирроз печени* *печеночная недостаточность*
Со стороны кожи и подкожных тканей	
часто	эритема
редко	*цирроз печени, печеночная*
часто	эритема
Со стороны дыхательной системы	
часто	отек слизистой оболочки носа
Общие реакции	
очень часто	периферические отеки задержка жидкости[4]

[1]Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 9.9% пациентов, которые получали бозентан, и у 9.1% - плацебо.

[2]Головную боль отмечали 11.5% пациентов, которые получали бозентан, и 9.8% - плацебо.

[3]Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

[4]Появление периферических отеков и задержку жидкости отмечали 13.2% пациентов, которые получали бозентан и 10.9% - плацебо.

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при

длительном применении бозентана у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно получающих многочисленные лекарственные препараты. Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени. Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Бозенекс.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (A C-052-356[BREATH-3]). Профиль безопасности применения бозентана у детей (BREATH-3: n=19, бозентан 2 мг/кг 2 раза/сут в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в опорных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали "приливы" крови к коже лица (21%), головную боль и повышение активности печеночных трансаминаз (16% для каждой побочной реакции).

Изменение лабораторных показателей

Изменение активности печеночных трансаминаз. В клинической программе дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно, как правило, бессимптомно. В постмаркетинговый период были получены сообщения о редких случаях развития у больных цирроза печени и недостаточности функции печени. Механизм возникновения указанных выше побочных реакций неясен. Активность печеночных трансаминаз может спонтанно снижаться при продолжении лечения без изменения дозы препарата Бозенекс или после ее снижения, тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться. В 20 проведенных исследованиях отмечено повышение активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более у 11.2% пациентов, получавших бозентан, и у 2.4% - плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН отмечено у 3.6% пациентов, получающих бозентан, и у 0.4% - плацебо. Отмечено, что повышение активности печеночных трансаминаз ассоциировано с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) у пациентов при отсутствии обструкции желчевыводящих путей в 0.2% случаев (5 пациентов), получающих бозентан, и в 0.3% случаев (6 пациентов) - плацебо.

Гемоглобин. Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8% пациентов, получающих бозентан, и у 3.9% - плацебо.

Передозировка:

Бозентан применялся в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и 2000 мг/сут в течение 2 месяцев у пациентов с другими заболеваниями, помимо ЛАГ. Наиболее часто встречающимся *симптомом* передозировки была головная боль легкой или умеренной степени интенсивности. Передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения. Зарегистрирован случай передозировки бозентана у мальчика-подростка после приема 10 000 мг, в результате которого отмечалась тошнота, рвота, выраженное снижение АД, головокружение, повышенное потоотделение, нарушение четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 ч, при этом проводилась коррекция выраженного снижения АД. Бозентан не удаляется при гемодиализе.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

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

Грудное вскармливание. Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. В период лечения препаратом Бозенекс грудное вскармливание следует отменить.

Фертильность. В доклинических исследованиях выявлено влияние на семенники. Результаты клинического исследования показали, что у 8 из 24 пациентов-мужчин с ЛАГ через 3 или 6 месяцев лечения бозентаном отмечалось уменьшение концентрации спермы на 42% и более от исходных значений. На основании клинических и доклинических данных нельзя исключить риск негативного влияния бозентана на сперматогенез у мужчин. Нельзя

исключить неблагоприятное влияние длительного лечения бозентаном на сперматогенез у пациентов-мальчиков.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP и его изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование изофермента CYP3A4 повышает концентрацию в плазме крови бозентана (см. кетоконазол). Влияние ингибирования изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с флуконазолом, который в основном оказывает ингибирующее воздействие на изофермент CYP2C9 и лишь незначительное - на изофермент CYP3A4, может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение бозентана и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (например, вориконазол).

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. По данным исследованиям *in vitro* предполагается также роль индуктора изофермента CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Бозенекс и лекарственных препаратов, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, концентрация их в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных препаратов, метаболизм которых осуществляется с участием этих же изоферментов. Возможно, потребуется коррекция дозы одновременно применяемых лекарственных средств после начала приема препарата Бозенекс, изменения его дозы или отмены.

Циклоспорин: одновременное применение препарата Бозенекс и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в монотерапии. C_{ss} бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом снижается почти на 50%.

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

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

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

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с бозентаном в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 6 дней снижается концентрация S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 29% и 38% соответственно. Опыт одновременного применения бозентана и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клинически изменениями МНО и дозы варфарина (на момент окончания исследования по сравнению с исходными значениями). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина во время исследования в связи с изменениями МНО или в связи с побочным действием не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекция дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Бозенекс. Однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Бозенекс и на этапах увеличения дозы.

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

Кетоконазол: одновременное применение в течение 6 дней бозентана в дозе 62.5 мг 2 раза/сут и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в

плазме крови. Коррекция дозы препарата Бозенекс не проводится.

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

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

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATH-3]), в ходе которого 10 детей получали бозентан в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного приема этих препаратов C_{max} бозентана в плазме крови и AUC были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузию эпопростенола.

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

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

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

Лопинавир/ритонавир (и другие ингибиторы протеаз повышенной активности): при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут и комбинации лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза/сут в течение 9.5 дней у здоровых добровольцев C_{min} бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. C_{ss} бозентана в плазме крови на 9-й день оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и транспортного белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, тем самым снижает клиренс бозентана, и вероятно, таким образом можно объяснить механизм данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих Бозенекс и препараты, содержащие комбинацию лопинавир+ритонавир или другие ингибиторы протеаз повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Бозенекс. При совместном применении с бозентаном в течение 9.5 дней, концентрации лопинавира и ритонавира снижаются до клинически незначимого уровня (примерно на 14% и 17% соответственно). Необходим контроль эффективности проводимой терапии ВИЧ. Предполагается, что другие ингибиторы протеаз повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие ингибиторы протеаз повышенной активности: в связи с отсутствием данных, не могут быть даны специфические рекомендации по применению бозентана с другими лекарственными средствами данной группы. В связи с выраженным токсическим влиянием на печень невирапина, который также может усилить неблагоприятное воздействие бозентана на печень, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов с тяжелой ЛАГ эффективность применения препаратов бозентана не установлена. При ухудшении клинического состояния пациента целесообразно рассмотреть назначение других средств, рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например, эпопростенола) (см. раздел "Режим дозирования"). Не установлено соотношение пользы и риска применения бозентана у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ. Препарат Бозенекс можно назначать только в случае, если систолическое АД не выше 85 мм рт. ст. Не установлена способность препаратов бозентана влиять на заживление уже существующих дигитальных язв.

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

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ /АЛТ в 3-5 раз выше ВГН: провести повторное определение активности АСТ/АЛТ. при

подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу или отменить препарат Бозенекс; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Бозенекс в режиме, указанном ниже.

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

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

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

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

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

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

-препарат Бозенекс может быть назначен женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом только на фоне применения надежных методов контрацепции и в случае отрицательного результата теста на беременность до начала лечения;

-метод гормональной контрацепции не следует применять как единственный в период лечения препаратом Бозенекс;

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

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых. В исследовании АС-052-402 изучали влияние на сперматогенез бозентана при приеме в дозе 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, а затем - 125 мг/сут в течение 5 месяцев. В исследование были включены 25 взрослых мужчин с ЛАГ III и IV ФК при исходно неизмененной спермограмме; проводили анализ данных, полученных у 23 пациентов, двое пациентов были исключены в связи с побочными эффектами, не имеющими отношения к изменению сперматогенеза. У большинства пациентов (n = 22) спустя 6 месяцев лечения общее количество спермы наблюдалось в пределах нормальных значений, не установлено изменений морфологии, подвижности сперматозоидов, изменений гормонального статуса. Только у одного пациента в спермограмме отмечены признаки олигоспермии через 3 месяца лечения бозентаном, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 недель. Через 2 месяца после отмены бозентана общее количество спермы у этого пациента вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у пациентов. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к которым относится препарат Бозенекс, на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований бозентана.

Вено-окклюзионная болезнь легких. Следует учитывать возможность сопутствующего вено-окклюзионного заболевания, если на фоне приема препарата Бозенекс у больных с ЛАГ появляются признаки отека легких.

Пациенты с ЛАГ и сопутствующей левожелудочковой недостаточностью. Специальных исследований у пациентов с ЛАГ и сопутствующей дисфункцией левого желудочка не проводили. Тем не менее, 1611 пациентов (из них 804 - получали бозентан, а 807 - плацебо) с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдали в среднем в течение 1.5 лет в плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании отмечено увеличение количества госпитализации в связи с ХСН в течение первых 4-8 недель лечения бозентаном, причиной которых могло быть увеличение задержки жидкости в организме. Быстрое увеличение массы тела, снижение гемоглобина и усиление отеков нижних конечностей могут быть симптомами задержки жидкости в организме. По завершении

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

Задержка жидкости и ухудшение течения ЛАГ. Периферические отеки - один из клинических симптомов ЛАГ, в то же время при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов ухудшение ЛАГ наблюдается часто. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых по показаниям ЛАГ и дигитальных язв, периферические отеки и задержка жидкости в организме были отмечены у 13.2% пациентов, получающих бозентан, и у 10.9% - плацебо. Кроме того, в постмаркетинговый период получены многочисленные сообщения о задержке жидкости в организме у пациентов в течение первых недель применения бозентана. В связи с этим, пациентам назначают прием диуретиков, проводят контроль потребления жидкости и диуреза, при ухудшении течения сердечной недостаточности необходима госпитализация. Если отмечается клинически выраженная задержка жидкости в организме, независимо от того, сопровождается она увеличением массы тела или нет, следует провести обследование для уточнения причины задержки жидкости в организме (применение препарата Бозенекс или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Бозенекс или его отмены.

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

Необходим контроль переносимости терапии препаратом Бозенекс у пациентов, получающих ритонавир в комбинации с ингибиторами протеаз повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Бозенекс и антиретровирусных препаратов возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и показатели клинического анализа крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов цитохрома Р450, активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

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

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

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

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

Рифампицин: одновременное применение препарата Бозенекс и рифампицина не рекомендуется.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Bozeneks