Траклир



Код АТХ:

- C02KX01

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:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-белого цвета, круглые, двояковыпуклые, цилиндрической формы, с гравировкой "62.5" на одной стороне.

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	62.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный - 6.959 мг, крахмал прежелатинизированный - 3.125 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 3.75 мг, повидон K90 - 0.825 мг, глицерил трибегенат - 2.475 мг, магния стеарат - 0.825 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза - 1.56 мг, триацетин - 0.2 мг, тальк - 0.72 мг, титана диоксид CI 77891 (E171) - 0.991 мг, железа оксид желтый CI 77492 (E172) - 0.007 мг, железа оксид красный CI 77491 (E172) - 0.002 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) - 0.52 мг.

14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-белого цвета, овальные, двояковыпуклые, цилиндрической формы, с гравировкой "125" на одной стороне.

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	125 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный - 13.918 мг, крахмал прежелатинизированный - 6.25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 7.5 мг, повидон K90 - 1.65 мг, глицерил трибегенат - 4.95 мг, магния стеарат - 1.65 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза - 2.34 мг, триацетин - 0.3 мг, тальк - 1.08 мг, титана диоксид CI 77891 (E171) - 1.486 мг, железа оксид желтый CI 77492 (E172) - 0.011 мг, железа оксид красный CI 77491 (E172) - 0.003 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) - 0.78 мг.

14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства
- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов (АЭР) с афинностью к рецепторам эндотелина типов А и В (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 вазоконстрикторов, обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, а также проявляет провоспалительную активность.Эти эффекты вызываются при связывании ЕТ-1 с рецепторами ET_A и ET_B расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрация ЕТ-1 в тканях и плазме крови повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в т.ч. при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальной гипертензии и атеросклерозе, что позволяет предположить участие ЕТ-1 в патогенезе и развитии этих заболеваний. При ЛАГ и сердечной недостаточности в отсутствие антагонизма рецепторов к ЕТ повышение концентрации ЕТ-1 строго коррелирует с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний. Бозентан конкурирует с ЕТ-1 и другими ЕТ пептидами за связывание с ET_A и ET_B рецепторами, 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 рецепторы ЕТ и не связывается с другими рецепторами.

Эффективность

Эффективность у взрослых больных с ЛАГ

Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) показали, что при добавлении бозентана к стандартной терапии, которая может включать антикоагулянты, вазодилататоры (например, блокаторы медленных кальциевых каналов), диуретики, кислородотерапию и дигоксин, но не включает эпопростенол, достоверно повышается толерантность к физическим нагрузкам. Основной конечной точкой в каждом из исследований было изменение дистанции теста с 6-минутной ходьбой на 12-й неделе в первом исследовании и на 16-й - во втором. Улучшение переносимости физической нагрузки наблюдалось после 4 недель терапии, было очевидным на 8-й неделе и сохранялось до 28-й недели двойного слепого лечения в подгруппе из выборки больных. У получающих лечение бозентаном отмечено снижение выраженности симптомов ЛАГ. Также у пациентов этой подгруппы отмечено улучшение выраженности одышки при проведении теста с ходьбой.

В первом исследовании показано, что применение бозентана сопровождается увеличением сердечного индекса и сочетается со значительным снижением давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в правом предсердии. Результаты исследования применения бозентана у пациентов с ЛАГ II ФК (средняя дистанция теста с 6-минутной ходьбой - 435 м) в течение 6 месяцев показали снижение частоты клинического ухудшения у пациентов, а также - сокращение числа летальных исходов и госпитализаций по причине ЛАГ. В связи с ухудшением течения ЛАГ в группе пациентов, получающих бозентан, отмечен 1 случай госпитализации, в то же время в группе пациентов, не получающих бозентан - 3 случая. При наблюдении в течение 6 месяцев зарегистрировано по 1 случаю летального исхода в каждой группе, что не позволяет оценить влияние бозентана на выживаемость.

У пациентов с ЛАГ III ФК и синдромом Эйзенменгера, ассоциированном с врожденными пороками сердца, при применении бозентана в дозах 62.5 мг 2 раза/сут и 125 мг 2 раза/сут через 16 недель терапии не было отмечено ухудшения гипоксемии (сатурация кислорода в плазме крови возросла на 1%). Среднее сосудистое сопротивление в легочной артерии значительно снизилось, улучшилась переносимость физической нагрузки (средняя дистанция теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 м).

В исследовании бозентана у пациентов с ЛАГ III ФК, ассоциированной с ВИЧ инфекцией, показан достоверный прирост толерантности к физической нагрузке.

Улучшение показателей выживаемости в отдаленные сроки отмечено у всех больных, получающих бозентан в двух плацебо-контролируемых исследованиях, а также в их продлениях. Средняя продолжительность применения бозентана составляет 1.9+0.7 лет (от 0.1 года до 3.3 лет), наблюдение проводили в течение 2±0.6 лет. У большей части больных подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72%) и III ФК (84%). Общая выживаемость в популяции в целом через 1 год применения бозентана составляет 93%, а через 2 года - 84% (оценка по методу Каплан-Майера). Выживаемость у больных с первичной ЛАГ через 1 и 2 года оказалась выше - 96% и 89%, соответственно. По данным сравнительного исследования в 6 специализированных центрах (682 больных) выживаемость у больных с первичной ЛАГ, получающих бозентан, сопоставима с соответствующими показателями эпопростенола.

У пациентов с системной склеродермией оценка выживаемости по методу Каплан-Майера была ниже.

Изучение эффективности у детей с ЛАГ

Оценка параметров фармакокинетики у детей с ЛАГ проводилась в течение 12 недель применения бозентана.

Анализ гемодинамических показателей свидетельствует об увеличении сердечного индекса (СИ) на 0.5 л/мин/м^2, а также о снижении давления в легочной артерии (ДЛА) на 8 мм рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 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 применение бозентана сопровождается достоверным уменьшением числа новых язвенных поражений конечностей по сравнению с плацебо в течение всего периода лечения.

В исследовании продолжительностью 16 недель у больных, получающих бозентан, в среднем отмечено 1.4 случая возникновения новых язвенных поражений, а у получающих плацебо - 2.7 случая (p=0.0042). В другом исследовании, продолжительностью 24 недели, новые язвенные поражения конечностей отмечены в 1.9 и 2.7 случаях, 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 больных с ЛАГ свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана у больных 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 объем его распределения 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 в/в введения в дозе 250 мг V_d составляет 18 л.

Метаболизм и выведение

После однократного в/в введения 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 цитохрома P450 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 больных концентрация активного метаболита в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев. У больных 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 (насос экспорта солей желчных кислот) в культурах гепатоцитов. В исследованиях in vitro показано, что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

На основании исследований всех параметров можно предположить, что на фармакокинетику бозентана у взрослых и детей старше 2-х лет не оказывают существенного влияния 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 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, изучали у детей с ЛАГ, 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 составляют 3.496 нг×ч/мл (49%), 5.428 нг×ч/мл (79%) и 6.124 нг×ч/мл (27%), соответственно, и были ниже, чем значения 8.149 нг×ч/мл (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 больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не отмечено существенных изменений показателей фармакокинетики бозентана. По сравнению со здоровыми добровольцами у больных с легкими нарушениями функции печени значения AUC бозентана в равновесном состоянии выше на 9%, а активного метаболита Ro 48-5033 - на 33%. У больных с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, AUC бозентана в равновесном состоянии оказалось в 4.7 раз выше, а активного метаболита Ro 48-5033 - в 12.4 раза выше, чем у больных ЛАГ с сохранной функцией почек.

Фармакокинетика бозентана у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью) не изучена. Рекомендуется избегать применения препарата Траклир у больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

У больных 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 больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Применение бозентана у больных, 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 функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3 лет, включая:

— первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию;

— вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;

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

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

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Склерит
- Склеродермия

Противопоказания:

— нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);

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

— одновременный прием циклоспорина А;

— применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;

— возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма);

— повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата.

С осторожностью

Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт.ст.), ХОБЛ, легкие нарушения функции печени (менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения).

Не установлено влияния препарата Траклир на заживление существующих дигитальных язв.

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 легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ

Применение у взрослых

Начальная доза препарата Траклир составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей в 125 мг 2 раза/сут. У части больных при неэффективности применения препарата Траклир при приеме дозы 125 мг 2 раза/сут, возможно некоторое повышение толерантности к физической нагрузке при увеличении дозы до 250 мг 2 раза/сут. Необходимо внимательно оценить соотношение польза/риск, учитывая негативное дозозависимое влияние препарата на печень.

Прекращение терапии

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

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

Начальная доза препарата Траклир составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем дозу повышают до поддерживающей - 125 мг 2 раза/сут.

Клиническое состояние больных необходимо контролировать регулярно, внимательно оценивая соотношения польза/риск для дальнейшей терапии препаратом Траклир и учитывая возможность негативного влияния препарата на функцию печени.

Данные об эффективности и безопасности препарата у **детей до 18 лет** отсутствуют.

Применение в особых группах больных

У **больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью)** не требуется коррекции дозы препарата. Применения препарата Траклир у **больных со средней степенью тяжести и тяжелыми нарушениями функции печени (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью)** следует избегать.

У **больных с нарушениями функции почек** не требуется коррекции дозы препарата.

У **пациентов, находящихся на гемодиализе,** не требуется коррекции дозы препарата.

У **больных старше 65 лет** не требуется коррекции дозы препарата.

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

Легочная артериальная гипертензия

У детей с ЛАГ старше 3 лет, а также у пациентов с низкой массой тела (менее 40 кг), препарат Траклир 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 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)
от 20 до 40 кг	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 62.5 мг
более 40 кг	2 раза/сут 62.5 мг	2 раза/сут 125 мг

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

Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов до 18 лет отсутствуют.

Данные о применении препарата у пациентов с массой тела до 40 кг ограничены. Для подбора дозы у таких больных, пожалуйста, используйте информацию, указанную в таблице подбора дозы у детей с ЛАГ.

Побочное действие:

В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 больных получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг и 1838 больных 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 задержка жидкости (13.2% против 10.9%), повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10.9% против 4.6%) и анемия/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, <1000); очень редко (<1/10 000). 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.

Со стороны крови и лимфатической системы: 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 (включая дерматит, кожный зуд и сыпь)[2]; ***анафилактический и/или ангионевротический отек.***

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль[3].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ***обморок[4], ощущение сердцебиения[4]***, приливы крови к коже лица, ***снижение АД[4].***

Со стороны пищеварительной системы: часто - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нечасто - ***повышение активности печеночных трансаминаз, ассоциированное с гепатитом и/или желтухой;*** редко - ***цирроз печени, недостаточность функции печени.***

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - покраснение кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте инъекции: очень часто - периферические отеки, задержка жидкости.

[1] - Частота не может быть оценена по имеющимся данным.

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

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

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

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

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при длительном применении препарата Траклир у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих многочисленные лекарственные препараты. Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени. Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (AC-052-35б6[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).

Изменения 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 Траклир 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% больных, 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 больных), получающих бозентан и в 0.3% случаев (6 больных) - плацебо.

Гемоглобин

Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8% больных, 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 больных с другими заболеваниями, помимо легочной артериальной гипертензии. 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:

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 препарата Траклир во время беременности не изучен. Применение препарата Траклир при беременности противопоказано.

Перед началом лечения препаратом Траклир у **женщин репродуктивного возраста** 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 Траклир может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем или имплантов), 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 Траклир рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. Грудное вскармливание не рекомендуется в период лечения препаратом Траклир.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP450 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 препарата Траклир и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (такого, как вориконазол).

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

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир 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. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в 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 препаратом Траклир 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 препаратом Траклир. В связи с этим, Траклир 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 препарата Траклир 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 указанным, Траклир 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 препарата Траклир 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 имплантов.

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с препаратом Траклир 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 препарата Траклир 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 коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Траклир, однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Траклир и на этапах увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении в течение 5 дней 125 мг препарата Траклир 2 раза/сут снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активной формы бета-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 Траклир рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение в течение 6 дней препарата Траклир в дозе 62.5 мг 2 раза/сут и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Коррекции дозы препарата Траклир 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 препарата Траклир 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 Траклир 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 Траклир.

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

Сиденафил: при одновременном применении препарата Траклир 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 клинической значимости, коррекции доз препаратов не требуется.

Дигоксин, нимодипин, лозартан: одновременное применение препарата Траклир в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови AUC, C_{max} и 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 влияния на экспозицию бозентана.

Лопинавир/ритонавир (и другие протеазные ингибиторы повышенной активности): при одновременном применении препарата Траклир 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 минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. Равновесная концентрация 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 Траклир и препараты, содержащие лопинавир+ритонавир или другие протеазные ингибиторы повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Траклир. При совместном применении с препаратом Траклир 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 протеазные ингибиторы повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие протеазные ингибиторы 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 на печень бозентана, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

Особые указания и меры предосторожности:

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ, связанной с приемом препарата Траклир, 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 применении с препаратом Траклир лекарственных средств, подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Необходим контроль активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) перед началом терапии препаратом Траклир, а затем 1 раз в месяц в период лечения.

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ/АЛТ в 3-5 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу препарата Траклир или отменить препарат; 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 Траклир в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 5-8 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир; 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 Траклир в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 8 раз выше

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир 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 (артралгии, миалгии, лихорадке), терапию препаратом Траклир следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир не рекомендуется**.**

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск развития побочных явлений, и если активность печеночных трансаминаз не превышает показателей, зафиксированных до начала лечения препаратом Траклир. Рекомендуется проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом, специализирующимся в области болезней печени и желчевыводящих путей. Терапию следует возобновлять, соблюдая рекомендации, изложенные в инструкции по применению препарата. Активность печеночных трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир, затем повторить контроль, следуя рекомендациям врача, после чего вернуться к схеме регулярного контроля.

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир 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 Траклир, через 1 и 3 месяца терапии и в последующем - 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование пациентов с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

Применение препарата Траклир у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае, когда до начала лечения отсутствие беременности подтверждено отрицательным тестом и подобраны надежные методы контрацепции.

Перед началом лечения препаратом Траклир женщинам репродуктивного возраста следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности, и, по рекомендации врача-гинеколога, им следует применять надежные методы контрацепции.

Необходимо информировать пациенток о том, что вследствие фармакокинетического взаимодействия применение препарата Траклир может снижать эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции, как единственный; необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции (пероральные, инъекционные препараты и трансдермальные терапевтические системы, имплантируемые внутриматочные устройства). Следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора надежного средства контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции, и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир рекомендуется 1 раз в месяц проводить тест на беременность для как можно более ранней диагностики беременности.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В исследовании АС-052-402 изучали влияние на сперматогенез препарата Траклир 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 больных (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 препаратом Траклир, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 недель. Через 2 месяца после отменены препарата Траклир общее количество спермы у этого больного вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у больных. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к которым относится препарат Траклир, на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований препарата.

Вено-окклюзионная болезнь легких

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

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 препарата Траклир. 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 Траклир или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Траклир или его отмены.

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Данные о применении препарата Траклир 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 Траклир у пациентов, получающих ритонавир в комбинации с протеазными ингибиторами повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Траклир® 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 P450 (CYP), активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

ЛАГ в результате тяжелой хронической обструктивной болезни легких

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 Траклир и глибенкламида в связи с риском повышения активности печеночных трансаминаз. Для лечения сахарного диабета у пациентов, применяющих препарат Траклир, следует применять другие гипогликемические средства для приема внутрь или инъекции инсулина.

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

Рифампицин: одновременное применение препарата Траклир и рифампицина не рекомендуется.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Для **больных с нарушениями функции почек** не требуется проводить коррекцию дозы. Не требуется изменение дозы при проведении диализа.

При нарушениях функции печени

Не требуется коррекции дозы для **больных с легкими нарушениями функции печени**. Траклир противопоказан **больным с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести.**

Применение в пожилом возрасте

Для **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** не требуется коррекция дозы препарата.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма).

Детям старше 3 лет при легочной гипертензии препарат назначают с учетом массы тела.

Для профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии эффективность и безопасность применения препарата Траклир у **пациентов в возрасте до 18 лет** не изучены.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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