Траклир ДТ

Код АТХ:

- C02KX01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Бозентан

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки диспергируемые от почти белого до бледно-желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и двумя рисками, переходящими на боковую поверхность, на одной стороне и гравировкой "32" на другой стороне.

	1 таб.
бозентана моногидрат	33.045 мг,
что соответствует содержанию бозентана	32 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая PH102 - 116.265 мг, кальция гидрофосфат - 101.5 мг, кроскармеллоза натрия - 11.6 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.9 мг, винная кислота - 7 мг, ароматизатор Тутти-Фрутти (идентичный натуральному) - 9 мг, аспартам (E951) - 3.7 мг, ацесульфам калия - 1.8 мг, магния стеарат - 3.19 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства
- Органотропные средства

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 вазоконстрикторов, который также обладает способностью стимулировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование, а также проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты индуцируются 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 отсутствии 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.

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

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

Длительное (в течение 12 и 16 недель) лечение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированной со склеродермией) III-IV ФК по классификации ВОЗ бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (блокаторами 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 Каплан-Майера) через 1 год лечения бозентаном составил 93%, а через 2 года - 84%. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплан-Майера были ниже.

Исследования, проведенные у детей с ЛАГ

Исследование параметров фармакокинетики бозентана проводили у детей с ЛАГ II-III ФК к возрасте от 3 до 15 лет в течение 12 недель терапии препаратом. Анализ гемодииамических параметров 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/$см^5$.

Бозентан, в лекарственной форме диспергируемые таблетки, применяли в дозе 2 и 4 мг/кг массы тела 2 раза/сут у 36 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет. Риск ухудшения течения заболевания (смерть, пересадка легких или госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ), который оценивали по методу Каплан-Майера, через 2 года составил 78.9%. Показатель общей выживаемости, согласно оценке по Каплан-Майеру, через 2 года составил 91.2%.

В исследовании с участием 64 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет со стабильной ЛАГ, которые получали бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 или 3 раза/сут в течение 24 недель, установлено, что клиническое состояние

большей части пациентов оставалось стабильным согласно ФК (97% - при приеме препарата 2 раза/сут, 100% - 3 раза/сут) и результатам общей клинической оценки исследователей (94% - при приеме препарата 2 раза/сут, 93% - 3 раза/сут). Неосложненное течение ЛАГ согласно оценке по методу Каплан-Майера (случаи смерти, трансплантации легкого или госпитализации в связи с ухудшением ЛАГ), отмечали у 96.9% и 96.7% пациентов, принимающих препарат 2 и 3 раза/сут соответственно.

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

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

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у детей, рожденных преждевременно или в нормальные сроки (гестационный возраст составил 36-42 недели) с ПЛГН и при субоптимальном ответе на ингаляции оксида азота (iNO), продолжительностью не менее 4 ч, в качестве дополнительного средства через назогастральный зонд вводили бозентан в лекарственной форме диспергируемые таблетки в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут (n=13) или плацебо (n=8) в момент максимальной концентрации NO в плазме крови. Бозентан применяли до полной отмены iNO или до исчезновения эффекта от проводимого лечения (потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации [ЭКМО] или в применении альтернативного средства назодилатации сосудов легких). Максимальная продолжительность лечения составила 14 дней.

Средняя продолжительность лечения составила 4.5 дня (от 0.5 до 10.0 дней) в группе бозентана и 4.0 дня (от 2.5 до 6.5 дней) в группе плацебо.

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

-средняя продолжительность применения iNO при одновременном применении бозентана составляла 3.7 дней и 2.9 дней - плацебо (p=0.34);

-средняя продолжительность пребывания на ИВЛ составляла 10.8 дней при одновременном применении бозентана и 8.6 дней - плацебо (p=0.24);

-у одного пациента, получавшего бозентан, эффект от лечения отсутствовал (потребность в ЭКМО, согласно требованиям протокола), что было диагностировано на основании повышения индекса оксигенации через 8 ч после введения первой дозы препарата. Состояние пациента улучшилось в течение 60 дней последующего наблюдения.

Совместное применение с эпопростенолом

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

Системная склеродермия с 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 поражения 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

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема бозентана. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь бозентана в более высоких дозах C_{max} в плазме крови и AUC увеличиваются менее пропорционально дозе. Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ примерно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Всасывание

После приема препарат внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 3-5 ч. Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50% и не зависит от приема пищи.

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 бозентана в дозе 250 мг к его лиренс составляет 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. Равновесное состояние достигается в течение 3-5 дней.

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

В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, один из которых 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 (помпа выведения солей желчных кислот).

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.

Сравнение лекарственных форм

В перекрестном исследовании изучали параметры фармакокинетики у 16 взрослых здоровых добровольцев, которые принимали бозентан в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 62.5 мг, или в лекарственной форме диспергируемые таблетки в дозе 64 мг (2 таб. по 32 мг). После приема диспергируемых таблеток концентрация бозентана в плазме крови оказалась ниже, чем после приема таблеток, покрытых пленочной оболочкой (соотношение средних геометрических значений $AUC_{0-\infty}$ 0.87). Вид лекарственной формы не оказывал значимого влияния на T_{max} и $T_{1/2}$ бозентана.

Фармакокинетика у пациентов особых групп

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

Дети

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

Результаты исследования фармакокинетики у 19 детей с ЛАГ в возрасте от 3 до 15 лет при однократном и многократном приеме внутрь бозентана в лекарственной форме таблетки, покрытые оболочкой, в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут, свидетельствуют о том, что экспозиция бозентана снижается со временем в полном соответствии с аутоиндукционными свойствами бозентана. Средние значения AUC (CV%) бозентана у детей, получающих бозентан в дозах 31.25 мг, 62.5 мг или 125 мг 2 раза/сут, составляли 3.496 (49%), 5.228 (79%) и 6.124 (27%) нг×ч/мл, соответственно, и были ниже среднего значения этого показателя (8.149 (47%) нг×ч/мл) у взрослых пациентов с ЛАГ, принимавших бозентан в дозе 125 мг 2 раза/сут. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составила, соответственно, 43%, 67% и 75% от соответствующих показателей у взрослых.

Исследование диспергируемых таблеток у 36 пациентов с ЛАГ в возрасте от 2 до 11 лет не обнаружило пропорциональной зависимости фармакокинетических параметров от величины дозы, поскольку в равновесном состоянии концентрация бозентана в плазме крови и значения AUC оказались близки при приеме внутрь бозентана в дозе 2 мг/кг и 4 мг/кг массы тела 2 раза/сут соответственно (AUCtt: 3.577 и 3.371 нг×ч/мл). Общая системная экспозиция на фоне приема бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут у детей была примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых пациентов, при этом в большинстве случаев показатели экспозиции у детей и взрослых совпадали.

В целом, в группе детей (n=31), принимавших бозентан в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут, его средняя суточная экспозиция составляла 8.535 нг×ч/мл, а AUCtt - 4.268 нг×ч/мл (CV: 61%). У детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет средняя суточная экспозиция составила 7.879 нг×ч/мл, а AUCtt - 3.939 нг×ч/мл (CV: 72%). У детей от 3 месяцев до 1 года (n=2) - AUCtt составляла 5.914 нг×ч/мл (CV: 85%), а у пациентов от 1 года до 2 лет (n=7) AUCtt - 3.507 нг×ч/мл (CV: 70%). У пациентов старше 2 лет (n=22) средняя суточная экспозиция бозентана составила 8.820 нг×ч/мл, а AUCtt - 4.410 нг×ч/мл (CV: 58%). Применение бозентана в дозе 2 мг/кг 3 раза/сут не приводило к повышению концентрации бозентана в плазме крови, и средняя суточная экспозиция при этом составляла 7.275 нг×ч/мл (CV: 83%, n=27).

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

В исследовании, проведенном у новорожденных, концентрации бозентана повышались медленно и продолжали увеличиваться после окончания первого приема препарата, демонстрируя низкую экспозицию (AUC_{0-12} в цельной

крови 164 нг×ч/мл, n=11). В равновесном состоянии AUCtt составила 6.165 нг×ч/мл (CV: 133%, n=7), что сопоставимо с величиной экспозиции у взрослых пациентов с ЛАГ при приеме бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут, учитывая соотношения распределения препарата в цельной крови и плазме крови, равное 0.6.

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

Нарушение функцииии печени

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

Влияние печеночной недостаточности *умеренной* степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетические параметры бозентана и его основного метаболита, Ro 48-5033, изучали у 5 пациентов с ЛАГ, обусловленной портальной гипертензией, и печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести, а также у 3 пациентов с ЛАГ, обусловленной другими причинами, и нормальной функцией печени. У пациентов с печеночной недостаточностью класса В среднее значение равновесной AUC бозентана составило 360 (212-613) нг×ч/мл, т.е. было в 4,7 раза выше, а среднее значение AUC активного метаболита Ro 48-5033 составило 106 (58.4-192) нг×ч/мл, т.е. в 12.4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени (бозентан: среднее AUC: 76.1 [9.07-638] нг×ч/мл; Ro 48-5033: среднее AUC: 8.57 [1.28-57.2] нг×ч/мл). Несмотря на небольшое число пациентов и высокую вариабельность полученных данных, эти результаты указывают на значительное увеличение системной экспозиции бозентана и его основного метаболита Ro 48-5033 у пациентов с печеночной недостаточностью *умеренной* степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью).

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

Нарушение функции почек

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

Показания к применению:

Легочная артериальная гипертензия II-III ФК по классификации ВОЗ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения клинических симптомов, 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 с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

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

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Склерит
- Склеродермия
- Язва

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к компонентам препарата;

— печеночная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);

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

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

— одновременный прием циклоспорина А;

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

— беременность;

— период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные);

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

— перстирующая ЛАГ новорожденных (ПЛГН);

— детский возраст до 3 месяцев при ЛАГ;

— фенилкетонурия (препарат содержит аспартам).

С осторожностью:

— артериальная гипотензия;

— применение у детей в возрасте до 2 лет (опыт клинического применения ограничен).

Способ применения и дозы:

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

Подготовка к применению

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

Для того, чтобы извлечь диспергируемую таблетку из блистера, необходимо:

1. По линии перфорации отделить от блистера одну ячейку, содержащую одну таблетку препарата.

2. Отогнуть края фольги в направлении стрелок и снять ее.

3. Выдавить таблетку из ячейки.

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

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

Оставшаяся часть/части разделенной таблетки Траклир ДТ может/могут храниться при температуре от 15° до 25°С, но должна/должны быть использована/ы в течение 7 дней.

Легочная артериальная гипертензия

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

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

При персистирующей ЛАГ новорожденных (ПЛГН) эффективность препарата Траклир ДТ в стандартной схеме

лечения не доказана.

Взрослые. Применение диспергируемых таблеток изучено только у детей. Результаты сравнительной биодоступности таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток у взрослых показали более низкую экспозицию бозентана при приеме диспергируемых. Таким образом, применение диспергируемых таблеток у взрослых может быть рекомендовано в тех случаях, когда пациенты не могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

У взрослых начальная доза составляет 62.5 мг 2 раза/сут (утром и вечером) в течение 4 недель, затем дозу можно увеличить до поддерживающей дозы, которая составляет 125 мг/сут.

Этим рекомендациям необходимо следовать и при возобновлении приема препарата ТраклирДТ после перерыва в лечении.

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

Действия в случае пропуска приема препарата

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

Прекращение терапии

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

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

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых с системной склеродермией

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

У **взрослых** пациентов начальная доза препарата Траклир ДТ составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей дозы - 125 мг 2 раза/сут. Этим рекомендациям нужно следовать и при возобновлении приема препарата Траклир ДТ после перерыва в лечении.

Необходимо проводить регулярное исследование клинического состояния пациента для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения. Необходима тщательная оценка соотношения польза/риск, учитывая возможность гепатотоксического действия препарата Траклир ДТ.

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

Информация об эффективности и безопасности применения препарата Траклир ДТ по данному показанию у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** отсутствует. Фармакокинетику препарата Траклир ДТ у детей с данным заболеванием не изучали.

Применение у пациентов особых групп

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

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

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

Побочное действие:

В 20 плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 пациентов получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг, а 1838 пациентов получали плацебо. Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель. Нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) считали события, которые наблюдались у 1 % и более пациентов, получавших бозентан, с частотой, по крайней мере, на 0.5% выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Наиболее часто отмечали головную боль (11.5%), отеки нижних конечностей или задержку жидкости (13.2%), изменение показателей функциональных печеночных тестов (10.9%) и анемию/снижение гемоглобина (9.9%).

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

Профиль безопасности бозентана в неконтролируемых клинических исследованиях у детей не отличался от профиля безопасности препарата у взрослых пациентов с ЛАГ в базисных исследованиях, за исключением частоты инфекционных заболеваний, которая была выше у детей (69.0%), чем у взрослых (41.3%). Это различие в частоте инфекционных заболеваний может быть частично объяснено большей средней продолжительностью терапии бозентаном у детей (71.8 недель), чем взрослых (17.4 недели). Среди НЛР наиболее часто отмечали инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (25%), легочную (артериальную) гипертензию (20%), назофарингит (17%), повышение температуры тела (15%), рвоту (13%), бронхит (10%), боли в животе (10%) и диарею (10%).

Указанные ниже НЛР зарегистрированы в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде и представлены согласно терминологии MedDRA. Определение частоты НЛР: 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).

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

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции верхних дыхательных путей[6], назофарингит[6], бронхит[6].

Со стороны системы кроветворения: часто - анемии[6], снижение гемоглобина[6]; нечасто - тромбоцитопения[1], нейтропения, лейкопения[1]; частота неизвестна - анемия или снижение гемоглобина, требующее гемотрансфузии[1].

Со стороны иммунной системы: часто - реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и сыпь)[2]; редко - анафилактические реакции и/или ангионевротический отек[1].

Со стороны нервной системы: часто - головная боль[3,6]; часто - обморок[1,4].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения[1,4], приливы крови к коже лица[6], снижение АД[1,4].

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - рвота[6], боль в животе[6], диарея[6]; часто - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - изменение показателей функциональных печеночных тестов[6]; нечасто - повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) вследствие гепатита или желтухи[1]; редко - цирроз печени, печеночная недостаточность[1].

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - эритема.

Общие реакции: очень часто - периферические отеки[6], задержка жидкости[5], повышение температуры тела[6].

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

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

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

[4] Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

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

[6] Данные получены из неконтролируемых клинических исследований у детей.

В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени неизвестной этиологии на фоне длительной терапии бозентаном у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно

применяющих другие лекарственные препараты. Также зарегистрированы редкие случаи развития печеночной недостаточности. Эти наблюдения подтверждают необходимость обязательного ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир ДТ.

Дополнительная информация

Применение у детей

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

Обобщенный анализ результатов исследований бозентана в лекарственной форме диспергируемые таблетки по 32 мг включал данные у 100 детей с ЛАГ. Бозентан назначали в дозе 2 мг/кг массы тела 2 раза/сут (n=33), 2 мг/кг массы тела 3 раза/сут (n=31) или 4 мг/кг массы тела 2 раза/сут (n=36). В момент включения в исследование возраст 6 пациентов составлял от 3 месяцев до 1 года, 15 пациентов - от 1 года до 2 лет и 79 пациентов - от 2 до 12 лет. Средняя продолжительность лечения составила 71.8 недель (от 0.4 до 258 недель).

Частота НЛР существенно не различалась у пациентов младше или старше 2 лет, однако этот вывод основан на данных только 21 пациента в возрасте до 2 лет и 6 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 1 года. НЛР в виде нарушения функции печени и анемии/снижения гемоглобина наблюдались у 9% и 5% пациентов соответственно.

Кроме того, еще 13 новорожденных получали диспергируемые таблетки бозентана в дозе 2 мг/кг мы тела 2 раза/сут (8 пациентов получали плацебо). Средняя продолжительность лечения бозентаном и плацебо составила соответственно 4.5 дня (от 0.5 до 10 дней) и 4.0 дня (от 2.5 до 6.5 дней). Самыми частыми ИЛР у детей, получавших бозентан и плацебо, были, соответственно, анемия или снижение гемоглобина (7 и 2 пациентов), генерализованные отеки (3 и 0 пациентов) и рвота (2 и 0 пациентов).

Изменения лабораторных показателей

Применение бозентана сопровождалось дозозависимым *повышением активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ)* в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно и, как правило, бессимптомно. В пострегистрационном периоде отмечены редкие случаи цирроза печени и печеночной недостаточности. Механизм развития этих НЛР неясен. Эта повышенная активность печеночных трансаминаз может спонтанно нормализоваться на фоне применения препарата Траклир ДТ в поддерживающей дозе или после ее снижения. Тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться.

В 20 проведенных плацебо-контролируемых исследованиях повышение активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более ВГН отмечено у 11.2% пациентов, получавших бозентан, и у 2.4% - плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН зарегистрировано у 3.6% пациентов, получающих бозентан, и у 0.4% - плацебо. Отмечено, что на фоне лечения бозентаном повышение активности печеночных трансаминаз сочеталось с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) при отсутствии у пациентов обструкции желчевыводящих путей в 0.2% случаев (5 пациентов), а на фоне применения плацебо - в 0.3% случаев (6 пациентов).

При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей, повышение активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более ВГН наблюдалось у 2 % пациентов.

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

Снижение гемоглобина было отмечено у 8% пациентов, получающих бозентан, и у 3.9% - плацебо. При обобщенном анализе данных, полученных у 100 детей, снижение исходного гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 10% пациентов. Снижение гемоглобина ниже 80 г/л отмечено не было.

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

Передозировка:

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

Симптомы: наиболее часто - головная боль легкой или умеренной степени интенсивности. При тяжелой передозировке возможно выраженное снижение АД.

Лечение: передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения для коррекции сердечно-сосудистых нарушений.

В пострегистрационном периоде зарегистрирован случай передозировки у мальчика-подростка после приема 10 000

мг бозентана, что проявлялось тошнотой, рвотой, выраженным снижением АД, головокружением, повышенным потоотделением, нарушением 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 эмбриотоксическое действие). Данных о применении препарата Траклир ДТ у беременных не получено. Возможный риск для человека неизвестен. Применение препарата Траклир ДТ при беременности противопоказано.

Перед началом лечения препаратом Траклир ДТ у **женщин репродуктивного возраста** следует подтвердить отсутствие беременности, обсудить надежные методы по предупреждению беременности и выбрать подходящие для пациента методы контрацепции. Пациенты и врачи должны учитывать тот факт, что бозентан может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств вследствие фармакокинетического взаимодействия. Поэтому женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (включая лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем или имплантатов) в качестве единственного метода; им необходимо применять дополнительный или альтернативный надежный метод контрацепции. Если имеются сомнения в отношении надежности выбранного метода контрацепции, пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора метода контрацепции. Учитывая возможную неэффективность гормональной контрацепции и высокий риск негативного влияния беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир ДТ рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. При необходимости проведения терапии препаратом Траклир ДТ в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Фертильность

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

Флуконазол и другие ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4: одновременное применение бозентана с флуконазолом, который ингибирует, в основном, изофермент CYP2C9 и лишь незначительно - изофермент CYP3A4, может сопровождаться выраженным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир ДТ и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (такого, как вориконазол).

Циклоспорин А: одновременное применение препарата Траклир и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При сочетании этих препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в качестве монотерапии. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана при монотерапии. Механизм данного взаимодействия, возможно, объясняется ингибированием циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина А (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови снижается почти на 50%. Данное изменение, наиболее вероятно, обусловлено индукцией изофермента CYP3A4 бозентаном.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с бозентаном в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с одновременным применением циклоспорина А. При совместном применении с бозентаном концентрация в плазме

крови такролимуса и сиролимуса может снижаться. В связи с этим, бозентан не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. При необходимости одновременного применения этих препаратов обязательно наблюдение за возможным развитием НЛР, обусловленных бозентаном и контроль 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, получавших сопутствующее лечение, возрастает частота повышения активности печеночных трансаминаз. И глибенкламид и бозентан оказывают ингибирующее воздействие на экспортную помпу солей желчных кислот, что может объяснить повышение активности печеночных трансаминаз. Данная комбинация не рекомендуется. Нет данных о лекарственном взаимодействии бозентана с другими производными сульфонилмочевины.

Рифампицин: при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут и рифампицина, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, у 9 здоровых добровольцев в течение 7 дней концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов - на 90%. Вследствие этого возможно значительное снижение эффективности бозентана при совместном применении с рифампицином. Одновременное применение не рекомендуется. Данных о совместном применении бозентана с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и препаратами зверобоя продырявленного, недостаточно. Тем не менее, при их совместном применении можно ожидать снижения системной экспозиции бозентана. Нельзя исключить и значительного снижения эффективности лечения.

Лопинавир/ритонавир (и другие ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир): при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 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 одного бозентана. На 9 день концентрация бозентана в плазме крови оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, приводит к снижению клиренса бозентана и, вероятно, лежит в основе данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих бозентан и лопинавир+ритонавир или другие ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, необходим контроль переносимости препарата Траклир ДТ.

При совместном применении с бозентаном в течение 9.5 дней, отмечалось клинически незначимое снижение концентрации лопинавира и ритонавира (примерно на 14% и 17% соответственно). Тем не менее, полная индукция бозентаном могла быть не достигнута, поэтому возможность дальнейшего снижения концентрации ингибиторов протеаз исключить нельзя. Рекомендуется соответствующий контроль за ВИЧ-терапией. Подобные эффекты могут ожидаться и при применении других ингибиторов протеаз, действие которых усиливает ритонавир.

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

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

Варфарин: при одновременном применении бозентана в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 6 дней снижается концентрация в плазме крови как S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9), так и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) на 29% и 38% соответственно. Опыт одновременного применения бозентана и варфарина у пациентов с ЛАГ не сопровождался клинически значимыми изменениями МНО или необходимостью изменения дозы варфарина (начальной дозы по сравнению с поддерживающей дозой). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина в ходе исследований в связи с колебаниями МНО или в развитием НЛР не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов при добавлении к терапии бозентаном. Тем не менее, рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в начале применения бозентана и при увеличении его дозы.

Симвастатин: при одновременном применении бозентана в дозе 125 мг 2 раза/сут в течение 5 дней концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активного метаболита бета-гидроксикислоты в плазме крови снидается на 34% и 46% соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. Рекомендуется контроль содержания холестерина в плазме крови и соответствующая коррекция дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение бозентана в дозе 62.5 мг 2 раза/сут в течение 6 дней и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Коррекции дозы препарата Траклир ДТ не требуется. Повышение концентрации бозентана в плазме крови предполагается также при одновременном применении других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, *итраконазола* и *ритонавира,* несмотря на отсутствие подтверждения в исследованиях in vivo. Тем не менее, при одновременном применении бозентана с ингибитором CYP3A4, у пациентов со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C9 существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может увеличивать

частоту и выраженность НЛР.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования, в ходе которого 10 детей получали бозентан в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного применения C_{max} и AUC бозентана в плазме крови были примерно одинаковыми у пациентов, получавших и не получавших инфузии эпопростенола.

Сиденафил: 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 уменьшение AUC силденафила на 63% и увеличение AUC бозентана на 50%. При одновременном применении необходима осторожность.

Дигоксин: одновременное применение бозентана в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней сопровождается уменьшением в плазме крови AUC, C_{max} и C_{min} дигоксина на 12%, 9% и 23% соответственно. Механизм этого взаимодействия, возможно, связан с индукцией гликопротеина Р. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

Дети

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия проведены только у взрослых.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

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

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ на фоне применения бозентана носит дозозависимый характер. Изменения активности печеночных трансаминаз обычно происходят в течение первых 26 недель терапии, но могут возникать и в более поздние сроки. Указанные нарушения частично можно объяснить конкурентным ингибированием выведения солей желчных кислот из гепатоцитов, но, возможно, существуют и другие, не вполне изученные механизмы, приводящие к нарушению функции печени. Нельзя исключить и накопление бозентана в гепатоцитах, приводящее к цитолизу и потенциально тяжелому повреждению печени, а также иммунологические механизмы. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном применении бозентана с лекарственными средствами ингибиторами BSEP, такими как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

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

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

Активность 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 препарата Траклир ДТ или отменить препарат. Решение в каждом конкретном случае принимается индивидуально. Контроль активности печеночных трансаминаз следует проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз возвращается к исходным показателям, следует оценить возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир ДТ в режиме, указанном ниже.

Активность АСТ/АЛТ в 5-8 раз выше ВГН. Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ. При подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир ДТ, а контроль активности печеночных трансаминаз проводить, по крайней мере, каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к исходным показателям, следует оценить возможность возобновления приема препарата Траклир ДТ в режиме, указанном ниже.

Активность АСТ/АЛТ в 8 раз и более раз выше ВГН. Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир ДТ исключается.

При сопутствующих клинических симптомах поражения печени, т.е. в случае появления тошноты, рвоты, лихорадки, болей в животе, желтухи, повышенной сонливости и апатии, гриппоподобного синдрома (артралгия, миалгия, лихорадка) **терапию препаратом Траклир ДТ следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир ДТ исключается.**

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир ДТ можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск, а активность печеночных трансаминаз вернулась к исходным (до начала лечения) показателям. Рекомендуется консультация врача-гастроэнтеролога, специализирующегося 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 ДТ, затем повторить контроль через 2 недели, после этого выполнять изложенные выше рекомендации.

Гемоглобин

На фоне лечения бозентаном отмечено дозозависимое снижение гемоглобина. Снижение гемоглобина, связанное с применением бозентана, не является прогрессирующим, показатели гемоглобина стабилизировались после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется контроль данного показателя перед началом терапии препаратом Траклир ДТ 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии и в последующем - 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование пациента с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии. В пострегистрационном периоде сообщалось о случаях анемии, требовавших переливания эритроцитарной массы.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

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

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

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

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

Венооккклюзионная болезнь легких

Случаи развития угрожающего жизни отека легких отмечены у пациентов с венооккклюзионной болезнью легких на фоне применения сосудорасширяющих средств (в основном, простациклина). Таким образом, если во время лечения препаратом Траклир ДТ у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, следует учитывать возможность сопутствующего венооккклюзионного заболевания. В пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития отека легких на фоне приема бозентана у пациентов с подозрением на венооккклюзионную болезнь легких.

Пациенты с ЛАГ и сопутствующей левожелудочковой недостаточностью

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

ЛАГ и ВИЧ-инфекция

Опыт применения бозентана у пациентов с ЛАГ и ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничен.

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.

При назначении препарата Траклир ДТ пациентам, принимающим ингибиторы протеаз, действие которых усиливает ритонавир, следует уделять особое внимание переносимости препарата Траклир ДТ, особенно в начале лечения, принимая во внимание риск развития артериальной гипотензии и изменение функциональных печеночных тестов.

При совместном применении препарата Траклир ДТ и антиретровирусных препаратов, нельзя исключить отсроченного негативного влияния на печень и НЛР со стороны крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией препаратом Траклир ДТ изоферментов системы цитохрома P450, активность антиретровирусной терапии

может снижаться, поэтому у таких пациентов эффективность терапии ВИЧ необходимо тщательно контролировать.

ЛАГ как следствие тяжелой ХОБЛ

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

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир ДТ и циклоспорина А, глибенкламида, флуконазола и рифампицина.

Необходимо избегать совместной терапии препаратом Траклир ДТ и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9.

Диспергируемая таблетка препарата Траклир ДТ является источником фенилаланина (1 таблетка содержит 3.7 мг аспартама), который может быть опасен для пациентов с фенилкетонурией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Траклир ДТ на способность к управлению транспортными средствами не изучалось. Траклир ДТ способен вызывать выраженное снижение АД, сопровождающееся головокружением или потерей сознания, это следует учитывать при необходимости применения препарата у пациентов, занимающихся вождением транспортных средства и другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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