

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

14.11.2023 № 1963

Реєстраційне посвідчення

№ UA/20243/02/02

UA/20243/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

пмс-БОЗЕНТАН
(pms-BOSENTAN)

Склад:

діюча речовина: бозентан (у вигляді моногідрату);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 62,5 мг або 125 мг бозентану (у вигляді моногідрату);

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, повідон, натрію крохмальгліколят тип А, вода очищена, плівкова оболонка Опадрай помаранчева, що містить: гідроксипропілметилцелюлозу, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Основні фізико-хімічні властивості:

для таблеток 62,5 мг: помаранчево-білі, круглі, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з тисненням "В" з одного боку і "62,5" з іншого боку;

для таблеток 125 мг: помаранчево-білі, овальні, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з тисненням "В" з одного боку і "125" з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антигіпертензивні засоби для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. Бозентан.

Код АТХ С02К Х01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бозентан є подвійним антагоністом ендотелінових рецепторів із афінністю до рецепторів ЕТА та ЕТВ. Бозентан знижує як легеневий, так і системний судинний опір, що призводить до збільшення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень.

Нейрогормон ендотелін є одним з найпотужніших вазоконстрикторів, який також має здатність індукувати фіброз, клітинну проліферацію та ремоделювання тканин. Концентрації ендотеліну в тканинах і плазмі крові підвищуються при деяких серцево-судинних захворюваннях, в тому числі при легеневій артеріальній гіпертензії, що дозволяє припустити патогенетичну роль ендотеліну розвитку цих захворювань. При легеневій артеріальній гіпертензії відзначається сильна кореляція між концентрацією ендотеліну в плазмі крові і несприятливим прогнозом захворювання.

Бозентан є специфічним для ендотелінових рецепторів. Він конкурує за зв'язування ендотеліну з ЕТА та ЕТВ рецепторами, маючи трохи вищу афінність до рецепторів ЕТА. Дослідження на моделі легеневої гіпертензії, індукованої у тварин, показали, що тривале пероральне надходження бозентану до організму знижує легеневий судинний опір та сприяє регресії гіпертрофічного стану легневих артерій та правого шлуночка. На моделі легеневого фіброзу індукованого у тварин, показано, що бозентан зменшує відкладення колагену.

За даними досліджень у здорових добровольців бозентан не впливає суттєво на показники частоти серцевих скорочень та артеріального тиску як при одноразовому, так і при багаторазовому пероральному прийомі в дозах до 1000 мг.

У здорових добровольців після перорального або внутрішньовенного надходження бозентану відбувається дозозалежне збільшення рівня ендотеліну в плазмі крові. Змін вмісту інших гормонів не виявлено. Найбільш частим побічним ефектом застосування бозентану у здорових добровольців є головний біль слабкої або помірної інтенсивності. Цей побічний ефект є дозозалежним.

У хворих на первинну легеневу артеріальну гіпертензію або у хворих на вторинну легеневу артеріальну гіпертензію, асоційовану із склеродермією або вродженими вадами серця, або вірусом імунодефіциту людини, бозентан при пероральному застосуванні (в порівнянні із плацебо) значно зменшує легеневий артеріальний тиск (ЛАТ), легеневий судинний опір (ЛСО), тиск у правому передсерді (ТПП) та тиск у кінцевих легеневих капілярах (ТКЛК) і значно підвищує серцевий індекс (СІ) порівняно з плацебо.

Фармакокінетика.

Параметри фармакокінетики бозентану досліджували головним чином у здорових добровольців. Обмежені дані досліджень у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію свідчать, що показники, які характеризують вплив препарату на організм пацієнтів (системна експозиція), приблизно вдвічі перевищують відповідні значення у здорових добровольців.

У здорових добровольців відзначається залежність параметрів фармакокінетики від дози та часу. Кліренс та об'єм розподілу бозентану зменшуються із збільшенням дози при внутрішньовенному введенні та збільшенням часу. Після перорального надходження препарату показник системної експозиції відзначався пропорційним дозі в діапазоні до 500 мг. При більш високих дозах пропорційність збільшення C_{max} та AUC ставала менш помітною.

В разі багатократного прийому препарату концентрація бозентану в плазмі крові поступово зменшується до величини, що складає приблизно 50-65 % від тієї концентрації, яка виявляється після одноразового прийому препарату. Це зменшення ймовірно пов'язано з аутоіндукцією ферментів печінки, що метаболізують препарат. Рівноважний стан досягається в межах 3-5 діб.

Бозентан значною мірою (> 98%) зв'язується з білками плазми крові, головним чином, з альбуміном. Він не проникає в еритроцити.

Наявні дані дозволяють вважати, що параметри фармакокінетики бозентану суттєво не залежать від статі, маси тіла, етнічних особливостей та віку. Дані щодо фармакокінетики бозентану у дітей у віці до 3 років відсутні.

Таблиця. Параметри фармакокінетики бозентану у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ)

	C_{max}	$t_{1/2}$	AUC ₀₋₄
14 діб, 125 мг/мл двічі на добу	2286 нг/мл (1234, 3337)	2,3 год (1,0-6,0)	8912 нг·год/мл (6296, 11531)

Дані виражені як середнє арифметичне значення (із 95 % довірчими лімітами) або, для t_{max} , як медіана (і діапазон). Дані були отримані від пацієнтів з ЛАГ, які отримували лікування протягом щонайменше двох тижнів із застосуванням підтримуючої дози 125 мг двічі на добу.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність бозентану складає близько 50%, прийом їжі не впливає на біодоступність. C_{max} в плазмі крові досягається через 3-5 години після перорального надходження препарату. Дані фармакокінетики після перорального та внутрішньовенного застосування препарату свідчать про те, що показники, які характеризують вплив препарату на організм хворих на легеневу артеріальну гіпертензію (системна експозиція), приблизно вдвічі перевищують відповідні значення у здорових добровольців.

Розподіл

Об'єм розподілу складає близько 18 л, кліренс дорівнює приблизно 8 л/год. Бозентан значною мірою (> 98%) зв'язується з білками плазми крові, головним чином, з альбуміном. Він не проникає всередину еритроцитів.

Метаболізм

Бозентан метаболізується в печінці ізоферментами цитохрому P450 CYP3A4 і CYP2C9. В плазмі крові людини ідентифіковано три метаболіти бозентану. Тільки один з них, Ro 48-5033, є фармакологічно активним. У дорослих хворих показники системної експозиції до цього метаболіту перевищують такі у здорових добровольців. На цей метаболіт припадає до 25 % сумарного ефекту бозентану. Показники системної експозиції до метаболіту бозентану можуть збільшуватись у хворих з холестаазом.

Виведення

Бозентан виводиться з організму із жовчю. Час напіввиведення ($t_{1/2}$) складає 5,4 год.

Особливі групи населення та стани

Діти

Фармакокінетику при одноразовому та багаторазовому прийомі бозентану досліджували у дітей, хворих на ЛАГ (див. розділ «Особливості застосування», «Діти»). Вплив бозентану зменшується із часом за характерною для бозентану кривою, обумовленою здатністю бозентану до аутоіндукції. Середні значення AUC (CV %) при прийомі бозентану в дозах 31,25, 62,5 або 125 мг двічі на добу склали 3496 (49), 5428 (79) і 6124 (27) нг·год/мл, відповідно, що нижче, аніж у дорослих хворих, які одержували бозентан в дозі 125 мг двічі на добу – 8149 (47) нг·год/мл.

Люди похилого віку

Досліджень фармакокінетики бозентану у хворих, старших за 65 років, не проводили.

Статеві відмінності

Суттєвих статевих відмінностей фармакокінетики бозентану виявлено не було.

Етнічні відмінності

Фармакокінетика бозентану при одноразовому та багаторазовому прийомі препарату була аналогічною у осіб з Європи та Японії. Інших досліджень щодо етнічних особливостей фармакокінетики бозентану не проводили.

Печінкова недостатність

У хворих з незначними порушеннями функції печінки (наприклад, клас А за шкалою Чайлд-Пью) суттєвих змін в параметрах фармакокінетики бозентану не виявляли. У цих хворих коригування дози препарату не потрібне. Серед пацієнтів з незначними порушеннями функції печінки значення AUC для бозентану на 9 % вище, а для метаболіту Ro 48-5033 – на 33 % вище, ніж отримані значення серед здорових добровольців. Фармакокінетику бозентану у хворих з печінковою недостатністю класів В або С за шкалою Чайлд-Пью не досліджували. Цим хворим застосування бозентану протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

У хворих з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15-30 мл/хв) концентрація в плазмі крові бозентану знижується приблизно на 10 %. Концентрація трьох метаболітів бозентану в плазмі крові зростає приблизно в 2 рази в порівнянні з пацієнтами із нормальною функцією нирок. Хворим з порушеннями функції нирок не потрібна корекція дози, оскільки на виведення бозентану з сечею припадає не більше 3 % від надходження препарату до організму. Не встановлено, в якій мірі бозентан може виводитись з організму при гемодіалізі.

Клінічні характеристики.

Показання.

пмс-БОЗЕНТАН (бозентан) показаний для лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на первинну легенеvu артеріальну гіпертензію функціональних класів III або IV за класифікацією ВООЗ або у хворих на вторинну легенеvu артеріальну гіпертензію, асоційовану із склеродермією або вродженими вадами серця, або вірусом імунодефіциту людини в разі відсутності адекватної відповіді на звичайно застосовану терапію. Також при



застосуванні препарату у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію функціонального класу II за класифікацією ВООЗ затримується прогресування захворювання до гірших функціональних класів.

Протипоказання.

пмс-БОЗЕНТАН (бозентан) протипоказаний для пацієнтів:

- які мають підвищену чутливість до бозентану або до будь-якого компонента препарату. Для ознайомлення з повним переліком див. розділ «Склад».
- препарат не можна застосовувати вагітним жінкам і жінкам репродуктивного віку, які не користуються надійними методами контрацепції, оскільки при дослідженнях, проведених на тваринах, виявлено вади розвитку (див. розділ «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- порушення функції печінки середнього та важкого ступеня та/або вихідне підвищення активності печінкових трансаміназ (АСТ та/або АЛТ) більше ніж в 3 рази від верхньої межі норми, особливо, якщо загальний білірубін підвищено більш ніж в 2 рази від верхньої межі норми (див. розділ «Особливості застосування»);
- сумісне застосування з циклоспорином А;
- сумісне застосування з глібуридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Система цитохрому P₄₅₀

пмс-БОЗЕНТАН не інгібує ізоферменти цитохрому P₄₅₀ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4. Виходячи з цього, не слід очікувати, що бозентан може підвищувати концентрацію в плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються зазначеними ферментами.

пмс-БОЗЕНТАН є індуктором CYP3A4 та CYP2C9. Тому при спільному застосуванні бозентану з лікарськими засобами, які метаболізуються цими двома ізоферментами, концентрація цих лікарських засобів в плазмі може знижуватись.

Сумісне застосування інгібітору CYP2C9 (флуконазол або вориконазол) та інгібітору CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол або ритонавір) з препаратом пмс-БОЗЕНТАН теоретично може призвести до значного підвищення концентрації бозентану в плазмі крові. Тому спільне застосування з бозентаном комбінації інгібіторів CYP2C9 та CYP3A4 не рекомендовано.

Варфарин

При сумісному застосуванні варфарину з бозентаном (500 мг двічі на добу) концентрація S-варфарину та R-варфарину в плазмі знижується приблизно на 30 %. У хворих на легеневу артеріальну гіпертензію, які приймають бозентан в дозі 125 мг двічі на добу на фоні тривалої терапії варфарином, не відзначено клінічно значущого впливу на протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення. Потреби в коригуванні дози варфарину немає, однак рекомендовано проводити моніторинг показника міжнародного нормалізованого відношення.

Симвастатин та інші статини

Сумісне застосування симвастатину з бозентаном призводить до зниження концентрації в плазмі крові симвастатину та його активного β-гідроксиметаболіту приблизно на 50 %. При цьому концентрація в плазмі бозентану не змінюється. Слід очікувати, що бозентан буде знижувати концентрацію в плазмі інших статинів, які суттєво метаболізуються CYP3A4, тому слід зважати на можливе зниження ефективності цих статинів.

Глібурид

При сумісному застосуванні бозентану та глібуриду відзначається підвищення ризику збільшення активності трансаміназ. Тому таке сполучення лікарських засобів протипоказане і слід застосовувати інші гіпоглікемічні засоби (див. розділ «Протипоказання»).

При сумісному застосуванні бозентану та глібуриду концентрація глібуриду в плазмі крові знижується приблизно на 40 %. Знижується і концентрація бозентану приблизно на 30 %. Бозентан також буде знижувати концентрацію в плазмі інших гіпоглікемічних агентів, які

застосовуються перорально та метаболізуються CYP2C9 або CYP3A4. Слід мати на увазі, що в такому випадку погіршується контроль рівня глюкози в крові.

Кетоконазол

Сумісне застосування бозентану та кетоконазолу призводить до двохкратного збільшення концентрації бозентану в плазмі крові. Коригувати дозу бозентану не потрібно, але слід мати на увазі можливість збільшення проявів ефектів бозентану.

Німодипін, дигоксин, лозартан

Фармакокінетичної взаємодії між дигоксином або німодипіном та бозентаном не виявлено. Лозартан не впливає на рівні бозентану в плазмі крові.

Циклоспорин А

Сумісне застосування бозентану та циклоспорину А знижує концентрацію циклоспорину А в крові приблизно на 50 %. Це ймовірніше за все пов'язано з індукцією CYP3A4 бозентаном. За такої взаємодії початкова мінімальна концентрація бозентану в плазмі (перед надходженням чергової дози) приблизно в 30 разів перевищує ту, яка визначається при застосуванні одного лише бозентану, хоча в рівноважному стані за такої взаємодії концентрація бозентану в плазмі лише в 3-4 рази перевищує ту, яка визначається при застосуванні одного лише бозентану. Механізм такої взаємодії, ймовірно, полягає в гальмуванні циклоспорином транспортного білка, що відповідає за надходження бозентану до гепатоцитів.

Одночасне застосування препарату пмс-БОЗЕНТАН із циклоспорином А протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Такролімус та сиролімус

Сумісне застосування бозентану із такролімусом або сиролімусом не досліджували, але по аналогії з циклоспорином А можна очікувати такого ж підвищення концентрації бозентану. Тому рекомендовано не застосовувати бозентан одночасно із такролімусом або сиролімусом.

Гормональні контрацептиви

При одночасному застосуванні з бозентаном концентрація в плазмі етинілестрадіолу та норетиндрону знижується на 31 та 14 %, відповідно. При цьому у окремих осіб таке зниження може сягати 56 та 66 %, відповідно. Бозентан може також знижувати концентрацію в плазмі інших стероїдів, що використовуються як контрацептиви та суттєво метаболізуються під дією CYP3A4. Таким чином, при лікуванні бозентаном гормональна контрацепція, в якій би формі вона не проводилась (перорально, у вигляді ін'єкцій, черезшкірно, шляхом імплантації) не може вважатись надійним методом запобігання вагітності (див. розділ «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Силденафіл

З здорових добровольців одночасне застосування бозентану в дозі 125 мг двічі на добу (в рівноважному стані) та силденафілу в дозі 80 мг тричі на добу (в рівноважному стані) призводило до 63 % зменшення площі під кривою концентрація-час для силденафілу та 50 % збільшення площі під кривою концентрація-час для бозентану. Однак переносимість такого сполучення була цілком задовільною. Коригування дози як для бозентану, так і для силденафілу не потрібне.

Тадалафіл

пмс-БОЗЕНТАН є субстратом CYP2C9 і CYP3A4 і помірним індуктором CYP3A4, CYP2C9 і, можливо, CYP19. Одночасне застосування пмс-БОЗЕНТАНУ у дозі 125 мг двічі на добу зменшувало системну експозицію тадалафілу (40 мг один раз на добу) на 42 % і C_{MAX} на 27 % після одночасного застосування кількох доз. Тадалафіл не впливав на експозицію (AUC і C_{MAX}) бозентану або його метаболітів.

Рифампіцин

Одночасне застосування бозентану в дозі 125 мг двічі на добу впродовж 7 діб та рифампіцину, що є потужним індуктором CYP2C9 та CYP3A4, відбувається зниження концентрації бозентану в плазмі крові на 58 %, а в окремих випадках навіть до 90 %. Таким чином, за такого поєднання ефект бозентану може значно послаблюватись. Що стосується інших лікарських засобів, що є індукторами CYP3A4, наприклад, карбамазепін,

 5

фенобарбітал, фенітоїн, препарати звіробою, то хоча дані про їхнє спільне застосування із бозентаном відсутні, можна очікувати, що за такого сполучення буде відбуватись зниження концентрації бозентану в плазмі крові та послаблення ефекту бозентану.

Епопростенол

Дані, одержані в дослідженні за участю педіатричних хворих на легеневу артеріальну гіпертензію, показали, що як після однократного, так і після багаторазового застосування бозентану разом з епопростенолом показники C_{\max} та площі під кривою концентрація-час для бозентану не змінюються.

Антиретровірусні засоби лопінавір + ритонавір та інші інгібітори протеази із підвищеною активністю

Однчасне застосування бозентану в дозі 125 мг двічі на добу та лопінавіру + ритонавіру 400 + 100 мг двічі на добу впродовж 9,5 діб у здорових добровольців призводило до того, що початкова мінімальна концентрація бозентану в плазмі (перед надходженням чергової дози) на 3-4 добу була в 48 разів вище, аніж в разі застосування самого лише бозентану. На 9-у добу ця концентрація бозентану була лише в 5 разів вище при сумісному застосуванні бозентану з антиретровірусними засобами в порівнянні з такою при застосуванні самого лише бозентану. Механізм такої взаємодії, ймовірно, полягає в гальмуванні ритонавіром транспортного білка, що відповідає за надходження бозентану до гепатоцитів, та гальмуванні СУР3А4, внаслідок чого знижується кліренс бозентану. Тому при призначенні бозентану хворим, які приймають лопінавір + ритонавір та інші інгібітори протеази із підвищеною активністю, початкова доза бозентану повинна становити 62,5 мг раз на добу. При цьому слід відстежувати, як переноситься організмом прийом бозентану за таких умов на початку фази ініціації і при наступному підвищенні дози до 125 мг двічі на день (ризик гіпотензії та порушення функції печінки).

За спільного застосування бозентану та зазначених антиретровірусних засобів впродовж 9,5 діб концентрації лопінавіру та ритонавіру в плазмі знижуються, відповідно, на 14 % та 17 %, що не є клінічно значущим. Однак повної індукції бозентаном могло не бути досягнуто, і не можна виключити подальшого зниження рівня інгібіторів протеази. Рекомендується відповідний моніторинг терапії ВІЛ-інфекції. Подібні ефекти можна очікувати при застосуванні інших інгібіторів протеази, підсилених ритонавіром.

Інші антиретровірусні засоби

Дані щодо сумісного застосування бозентану та інших антиретровірусних засобів відсутні, тому рекомендації щодо застосування такого сполучення лікарських засобів дати складно. Однак зважаючи на значну гепатотоксичність невірапіну, який може посилювати негативний ефект бозентану на печінку, таке поєднання лікарських засобів не рекомендується.

Взаємодія з харчовими продуктами

Прийом бозентану з їжею призводить до збільшення C_{\max} (22 %) та AUC (10 %) для бозентану. Тому препарат пмс-БОЗЕНТАН можна приймати безвідносно до прийому їжі.

Взаємодія з фітопрепаратами

Взаємодії з фітопрепаратами не встановлені.

Вплив на показники лабораторних досліджень

Не встановлено впливу бозентану на показники лабораторних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливості застосування.

Печінка/Жовчні шляхи/Підшлункова залоза

При прийомі бозентану відзначається оборотне дозозалежне підвищення активності АСТ та АЛТ, що в ряді випадків також супроводжується збільшенням вмісту білірубину. Таке підвищення активності печінкових ферментів зазвичай має місце впродовж перших 26 тижнів від початку прийому лікарського засобу. Активність ферментів повертається до норми без будь-яких негативних наслідків або спонтанно, або після скасування препарату або зменшення дози (повернення активності ферментів до норми займає від кількох днів до 9 тижнів). Підвищення активності печінкових ферментів може мати місце і в більш пізні терміни.

За даними післяреєстраційного застосування препарату було відзначено рідкісні непояснимі випадки цирозу печінки після тривалого курсу лікування (більш ніж 12 місяців) у хворих із численною супутньою патологією, які одночасно приймали кілька лікарських засобів. Були також відзначені поодинокі випадки печінкової недостатності. Роль бозентану в таких випадках не можна виключати.

В одному випадку через більш ніж 20 місяців лікування було виявлено помітне підвищення активності амінотрансфераз та вмісту білірубіну, що супроводжувалось неспецифічними симптомами. Після скасування бозентану всі показники поступово повернулися до норми. Тому дуже важливим є дотримання щомісячної схеми моніторингу та алгоритму лікування цим препаратом. Зокрема, в разі підвищення активності амінотрансфераз з появою симптомів порушення функцій печінки препарат слід скасувати.

До початку лікування та щомісячно в ході лікування слід перевіряти рівень трансаміназ.

Хворі з підвищеними рівнями трансаміназ до призначення препарату

Препарат не слід призначати хворим із вихідними рівнями печінкових трансаміназ (АСТ та/або АЛТ), які більш ніж в три рази перевищують верхню межу норми, особливо, якщо загальний білірубін підвищено більш ніж в 2 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ «Протипоказання»).

Ведення пацієнтів із підвищенням рівня трансаміназ печінки

Рівні АЛТ/АСТ	Рекомендації щодо лікування та спостереження:
> 3 і ≤ 5 x ВМН	Підтвердити іншим тестом функцію печінки; у разі підтвердження зменшити добову дозу або припинити лікування, контролювати рівні амінотрансфераз принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до значень перед лікуванням, розгляньте можливість продовження або відновлення лікування препаратом пмс-БОЗЕНТАН (див. «Відновлення лікування» нижче).
> 5 і ≤ 8 x ВМН	Підтвердити іншим тестом функцію печінки; у разі підтвердження припиніть лікування та контролюйте рівень амінотрансфераз принаймні кожні 2 тижні. Коли рівні амінотрансфераз повернуться до значень перед лікуванням, розгляньте можливість повторного введення пмс-БОЗЕНТАН (див. «Відновлення лікування» нижче).
> 8 x ВМН	Лікування необхідно припинити і не розглядати питання про повторне введення препарату пмс-БОЗЕНТАН.

У разі підвищення рівня амінотрансфераз, що супроводжується клінічними симптомами ураження печінки (такими як нудота, блювання, лихоманка, біль у животі, жовтяниця або незвична млявість чи втомлюваність) або підвищення рівня білірубіну ≥ 2 x ВМН, лікування необхідно припинити і повторне застосування пмс-БОЗЕНТАНУ не слід розглядати.

Відновлення лікування

Повторне введення лікування препаратом пмс-БОЗЕНТАН слід розглядати лише тоді, коли потенційна користь від лікування препаратом пмс-БОЗЕНТАН переважає потенційні ризики та коли рівні амінотрансфераз знаходяться в межах значень до лікування. пмс-БОЗЕНТАН слід вводити у початковій дозі, а потім перевіряти рівні амінотрансфераз протягом 3 днів після повторного введення, надалі – ще раз через 2 тижні, а потім відповідно до рекомендацій, наведених вище.

Загальна інформація

Легенева венозно-оклюзивна хвороба

Повідомлялося про випадки набряку легенів при застосуванні судинорозширювальних засобів (переважно простациклінів) пацієнтам з венозно-обструктивними захворюваннями легень. Отже, якщо ознаки набряку легень виникають при застосуванні препарату пмс-БОЗЕНТАН у пацієнтів з ЛАГ, слід враховувати можливість супутнього венооклюзійного захворювання. За даними післяреєстраційного застосування бозентану було відзначено поодинокі випадки розвитку набряку легенів у хворих із підозрою на венозно-оклюзійну хворобу легенів.

Затримка рідини

В контрольованому клінічному дослідженні (з групою, яка отримувала плацебо) 1611 хворих на тяжкі форми хронічної серцевої недостатності отримували пмс-БОЗЕНТАН в середньому впродовж 1,5 року. В цьому дослідженні було виявлено нові дані щодо профілю безпеки препарату, які не реєструвались раніше у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію при застосуванні бозентану, а саме, відзначали підвищену кількість випадків, які потребували госпіталізації в ранні терміни внаслідок погіршення хронічної серцевої недостатності (однак різниці в частоті летальних випадків між групами, які отримували препарат і плацебо, не було. Це був ефект, що спостерігався виключно на ранніх термінах від початку застосування препарату (перші 4-8 тижнів), оскільки по закінченні цього тривалого дослідження різниці в показниках госпіталізації з приводу серцевої недостатності або показниках смертності між групами, які отримували препарат і плацебо, не було. Ці результати могли бути пов'язані із затримкою рідини в організмі, що супроводжувалось приростом маси тіла, зниженням вмісту гемоглобіну та набряками нижніх кінцівок.

В інших контрольованих клінічних дослідженнях у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію також виявляли зниження вмісту гемоглобіну та набряки нижніх кінцівок, хоча не було збільшення частоти випадків госпіталізації на ранніх термінах від початку застосування препарату через погіршення клінічного стану хворих.

Враховуючи зазначене вище, рекомендовано відстежувати у хворих, яким призначено пмс-БОЗЕНТАН, прояви, які можуть свідчити про затримку рідини в організмі (набряки нижніх кінцівок, збільшення маси тіла). В разі виявлення таких ознак необхідно призначити діуретики або ж збільшити дозу призначених раніше діуретиків. Призначення діуретиків рекомендоване з початку курсу лікування препаратом пмс-БОЗЕНТАН у хворих з ознаками затримки рідини в організмі.

Гематологічні ефекти

Застосування бозентану асоційовано з дозозалежним зниженням вмісту гемоглобіну (в середньому на 0,9 г/дл), що, ймовірно, пов'язано з гемодилуцією. В контрольованих клінічних дослідженнях (із групою плацебо) зниження вмісту гемоглобіну при прийомі бозентану не прогресувало і стабілізувалось впродовж перших 4-12 тижнів лікування. Рекомендовано визначати концентрацію гемоглобіну до початку лікування, а потім через 1 місяць, через 3 місяці і далі щоквартально. В разі суттєвого зниження вмісту гемоглобіну можливо провести обстеження з метою виявлення причин такого ефекту аби призначити відповідну терапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцево-судинна система

пмс-БОЗЕНТАН слід застосовувати з обережністю в разі, якщо системний систолічний тиск у хворого нижче за 85 мм рт.ст.

Канцерогенність та мутагенність

Мутагенний і кластогенний потенціал бозентану оцінювали в комплексній серії тестів *in vitro* та *in vivo*. У цих тестах не було виявлено будь-якої мутагенної або кластогенної активності бозентану, включно з партіями з підвищеним рівнем домішок.

При надходженні бозентану з кормом впродовж двох років в дозах, починаючи від 450 мг/кг/добу (що приблизно у 8 разів перевищує максимально рекомендовану клінічну дозу в 125 мг двічі на добу при перерахунку на мг/м^2), у самців мишей відзначали підвищену частоту гепатоцелюлярних аденом та карцином. В тому ж дослідженні дози понад 2000 мг/кг/добу (що приблизно у 32 рази перевищує максимально рекомендовану клінічну дозу) призводили до підвищеної частоти аденом товстої кишки як у самців, так і у самок.

У самців щурів пероральне надходження бозентану впродовж двох років спричинило невелике, значне збільшення комбінованої захворюваності на аденоми та карциноми фолікулярних клітин щитовидної залози при дозах 3000 мг/кг/добу, що приблизно у 600 разів перевищує пероральну терапевтичну дозу у хворого масою тіла у 50 кг. Збільшення частоти пухлин інших локалізацій у самців не виявляли. У самок щурів взагалі не було збільшення частоти будь-яких пухлин. Бозентан спричинював слабо виражений дисбаланс гормонів щитоподібної залози у щурів та мишей.



Бозентан є індуктором мікосомальних ферментів у мишей; отже, утворення пухлин печінки не є несподіваним. Подібно до того, що має місце у щурів, у самців мишей може підвищуватись частота фолікулярних пухлин щитоподібної залози внаслідок дисбалансу її гормонів. Жодна інша форма пухлин серед щурів чи мишей не вважалася пов'язаною з лікуванням бозентаном. Щитовидна залоза – у щурів і печінка – у мишей є одними з найпоширеніших місць виникнення пухлин під час дослідження канцерогенності з фармацевтичними агентами, і така комбінація пухлин виявлена для багатьох інших препаратів. Оскільки велика кількість тестів показала, що бозентан не має генотоксичного потенціалу, ці висновки вважаються такими, що не становлять істотного ризику раку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітні жінки

Бозентан слід розглядати як потенційний тератогенний агент. Тератогенність бозентану у щурів показана в дозах ≥ 60 мг/кг/добу (що вдвічі вище рекомендованої терапевтичної пероральної дози 125 мг двічі на день в перерахунку на $\text{мг}/\text{м}^2$). В дослідженнях ембріотоксичності на щурах було виявлено дозозалежні тератогенні ефекти бозентану, включаючи порушення формування черепа та магістральних судин. У кролів не було виявлено вад розвитку в дозах до 1500 мг/кг/добу, однак слід зазначити, що концентрації препарату в плазмі були нижчими за ті, що досягались в експериментах у щурів. Схожість вад розвитку, індукованих бозентаном, та вад розвитку, які спостерігали у мишей з нокаутом ендотеліну-1, а також у тварин, які отримували інші антагоністи рецептору ендотеліну, свідчить про те, що тератогенність є загальним ефектом, властивим препаратам цього класу. Досліджень препарату у вагітних жінок не проводилось.

Лікування пмс-БОЗЕНТАНОМ не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не користуються надійними методами контрацепції, а результат тесту на вагітність перед терапією – негативний.

Перед призначенням препарату пмс-БОЗЕНТАН жінкам репродуктивного віку необхідно перевірити відсутність вагітності, надати відповідні поради щодо надійного методу контрацепції та розпочати надійну контрацепцію. Як лікарі, так і хворі повинні усвідомлювати, що пмс-БОЗЕНТАН може значно знижувати ефективність гормональної контрацепції через потенційні фармакокінетичні взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Через це жінкам репродуктивного віку при лікуванні препаратом не слід використовувати гормональні контрацептиви в будь-яких формах (пероральні, ін'єкційні, черезшкірні, імплантовані форми) як єдиний метод контрацепції, але слід використовувати додатковий або альтернативний надійний метод контрацепції. В разі будь-яких сумнівів з цього питання слід звернутись за консультацією до лікаря-гінеколога. Враховуючи можливе зниження ефективності гормональної контрацепції в процесі лікування препаратом пмс-БОЗЕНТАН, а також можливий негативний вплив вагітності на перебіг легеневої гіпертензії, під час терапії препаратом рекомендовано щомісячно проводити тестування на вагітність для якомога більшого раннього виявлення вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи переходить бозентан в грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів екскретуються з грудним молоком, годуючим жінкам, які приймають пмс-БОЗЕНТАН, слід порекомендувати припинити грудне вигодовування.

Фертильність

Не можна виключати, що бозентан здатен спричинити негативний вплив на сперматогенез у чоловіків. Не можна також виключати, що в разі тривалого застосування препарату у дітей чоловічої статі виявиться негативний вплив на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо при прийомі препарату пмс-БОЗЕНТАН ви відчуваєте запаморочення, не слід керувати транспортом або виконувати роботи з механізмами, які потребують зосередження уваги.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування.

Загальні рекомендації

- *Дозування для пацієнтів з порушеннями функції печінки*

Прийом препарату пмс-БОЗЕНТАН для пацієнтів з незначними порушеннями функції печінки (наприклад, клас А за шкалою Чайлд-Пью) не вимагає коригування дози. Застосування препарату для пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки протипоказано (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

- *Дозування при сумісному застосуванні з інгібіторами протеаз*

Для пацієнтів, які вже приймають інгібітори протеаз впродовж щонайменше 10 діб:

Початкова доза становить 62,5 мг один раз на день або раз на два дні в залежності від індивідуальної переносимості.

Призначення інгібіторів протеаз та інших антиретровірусних препаратів пацієнтам, які вже приймають бозентан:

Прийом бозентану припиняють щонайменше за 36 годин до початку терапії інгібіторами протеаз. Після того, як принаймні минуло 10 днів після початку прийому інгібіторів протеази, відновлюють призначення бозентану в дозі 62,5 мг один раз на день або раз на два дні в залежності від індивідуальної переносимості.

Рекомендована доза та коригування дози

Початкова доза препарату пмс-БОЗЕНТАН складає 62,5 мг двічі на добу впродовж 4 тижнів, після чого дозу збільшують до рекомендованої підтримувальної дози 125 мг двічі на добу. Дози більші за 125 мг двічі на добу не дають додаткової переваги, при цьому підвищується ризик негативного впливу на печінку. Таблетки, вкриті оболонкою слід ковтати, запиваючи водою.

Препарат пмс-БОЗЕНТАН приймають вранці та ввечері, незалежно від часу прийому їжі.

- *Дозування для пацієнтів похилого віку:* клінічні дослідження бозентану не включали достатньої кількості хворих у віці понад 65 років аби можна було робити висновки про те, що відповідь таких хворих чимось відрізняється від відповіді хворих більш молодого віку. Виходячи із загальних міркувань, підбирати дозу для пацієнтів похилого віку слід з обережністю, враховуючи можливе зниження функції нирок та серця, а також наявність супутніх хвороб, терапію іншими лікарськими засобами, а також, особливо, зниження функціональної здатності печінки.

- *Дозування для пацієнтів з порушеннями функції нирок:* вплив порушення функції нирок на фармакокінетику бозентану відносно незначний. Коригування дози у таких хворих не потрібне, включаючи і тих хворих, які знаходяться на діалізі.

Пропущена доза

В разі якщо чергова доза пропущена, не слід приймати подвійну дозу, аби компенсувати пропущену. Наступну дозу потрібно приймати в звичайний час за схемою прийому.

Припинення лікування

Досвід щодо наслідків раптового припинення прийому бозентану у хворих на легенево-артеріальну гіпертензію відсутній. Однак аби запобігти непередбачуваному погіршенню стану хворого, що має місце при раптовому скасуванні прийому інших лікарських засобів при цьому захворюванні, необхідно слідкувати за станом хворого та за 3-7 днів перед скасуванням прийому дозу слід зменшити дозування вдвічі.

Діти.

Безпечність застосування та ефективність бозентану досліджували в групі 19 хворих віком 3-15 років із легеневою артеріальною гіпертензією (як первинну, так і вторинну внаслідок різних вроджених вадах серця) II або III функціонального класу за класифікацією ВООЗ. 10 з цих 19 хворих одночасно одержували препарат епопростенол. Після 12 тижнів лікування

Бозентаном не вдалося продемонструвати ефективність на основі збільшення фізичної працездатності. Разом з тим, було показано статистично значуще покращання низки гемодинамічних показників (середнє значення тиску в легеневій артерії, середнє значення системного артеріального тиску, судинний опір в легеневій артерії та індекс судинного опору в легеневій артерії, загальний опір периферичних судин та індекс загального опору периферичних судин, серцевий викид, ударний індекс). Однак не було визначено статистично значущого покращання показників, що характеризують дихання, а також серцевого індексу. До кінця лікування стан п'яти пацієнтів покращився на один функціональний клас, а в одного – погіршився. Під час дослідження не виникло жодних нових проблем, пов'язаних з безпекою, хоча один пацієнт був відмінений від лікування через підвищення рівня печінкових трансаміназ.

Схема дозування в цьому дослідженні базувалась на масі тіла хворих, виходячи з цільової дози в 2 мг/кг вранці та ввечері. Досвід застосування препарату у дітей у віці до 1 року вкрай обмежений.

Маса тіла (кг)	Початкова доза	Підтримувальна доза
10 ≤x ≤20	31,25 мг 1 раз на добу	31,25 мг 2 рази на добу
20 ≤x ≤40	31,25 мг 2 рази на добу	62,5 мг 2 рази на добу
> 40 кг	62,5 мг 2 рази на добу	125 мг 2 рази на добу

Передозування.

Бозентан, застосований в одноразовій дозі до 2400 мг у здорових добровольців або в добовій дозі до 2000 мг впродовж двох місяців у хворих, не призводив до суттєвих клінічних наслідків. Найбільш частим симптомом передозування був головний біль слабкої або помірної інтенсивності. В дослідженні взаємодії бозентану з циклоспорином А, коли бозентан призначали в дозах 500 та 1000 мг призначали одночасно з циклоспорином А, початкова мінімальна концентрація бозентану в плазмі (перед надходженням чергової дози) перевищувала в 30 разів таку в разі, коли хворі приймали лише бозентан. Це призводило до таких симптомів, як виражений головний біль, нудота, блювання. Відзначали також незначне зниження артеріального тиску та підвищення частоти серцевих скорочень. Однак серйозних побічних явищ не спостерігали.

Значне передозування може призвести до вираженої гіпотензії, що може вимагати активних заходів підтримки серцевої діяльності. В постреєстраційний період повідомлялось про один випадок передозування бозентану, коли підліток прийняв дозу препарату, що становила 10000 мг. Ситуація супроводжувалась симптомами нудоти, блювання, гіпотензії, запаморочення, потовиділення, нечітким зором. Було вжито заходів для підтримання артеріального тиску і за 24 години симптоми передозування зникли. Слід мати на увазі, що бозентан не видаляється з організму при гемодіалізі.

Побічні реакції.

Побічні реакції за даними клінічних випробувань

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже специфічних умовах, частота тих чи інших побічних реакцій за даними клінічних випробувань може не відповідати такій, що має місце у клінічній практиці. Тому показники, одержані в клінічних випробуваннях даного засобу, не слід порівнювати з показниками, одержаними в клінічних випробуваннях інших засобів. Разом з тим, інформація щодо побічних реакцій, одержана в клінічних випробуваннях, є корисною для визначення можливих побічних реакцій, пов'язаних з лікарським засобом, та приблизної оцінки їхньої частоти.

Проведено плацебо-контрольовані дослідження за участю 258 хворих на легеневою артеріальною гіпертензією. Вони отримували бозентан у дозах 250 мг (n=188) або 500 мг (n=70) на день. Крім того, профіль безпеки препарату досліджували як в плацебо-контрольованих, так і у відкритих дослідженнях за участю 677 хворих на легеневу артеріальну гіпертензію та інші патології. Найвищі із застосовуваних в дослідженнях доз у вісім разів перевищували рекомендовані зараз підтримувальні дози. Тривалість прийому лікарського засобу становила від 1 дня до 4,1 років. При рекомендованій підтримуючій дозі в

125 мг двічі на добу були відзначені наступні побічні ефекти, частота яких перевищувала 1% серед пацієнтів, які отримували бозентан (табл. 1).

Таблиця 1. Частота побічних ефектів, які мали місце більш ніж у 1 % хворих на первинну легеневу гіпертензію в плацебо-контрольованих дослідженнях при прийомі бозентану в дозі 125 мг двічі на добу (незалежно від того, чи було доведено причинно-наслідковий зв'язок між прийомом препарату та зазначеними побічними реакціями)

Клас системи органів / Побічні ефекти	Бозентан n = 188		Плацебо n = 172	
	n	%	n	%
Всі системи органів				
Загальна кількість хворих, у яких спостерігали принаймні один побічний ефект	155	(82)	135	(79)
Загальна кількість побічних явищ	504		548	
Інфекції та інвазії				
Назофарингіт	16	(9)	14	(8)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	15	(8)	11	(6)
Синусит	7	(4)	4	(2)
Бронхіт	6	(3)	12	(7)
Інфекції сечовидільних шляхів	5	(3)	6	(4)
Інфекції дихальних шляхів	5	(3)	5	(3)
Грип	4	(2)	8	(5)
Інфекції нижніх дихальних шляхів	3	(2)	4	(2)
Фарингіт	3	(2)	1	(1)
Інфекції вуха	3	(2)		
Шлунково-кишкові розлади				
Нудота	15	(8)	19	(11)
Діарея	8	(4)	13	(8)
Біль у животі	5	(3)	7	(4)
Блювання	4	(2)	10	(6)
Диспепсія	4	(2)	4	(2)
Здуття живота	4	(2)	3	(2)
Ректальна кровотеча	4	(2)		
Закреп	3	(2)	4	(2)
Сухість в роті	3	(2)	2	(1)
Виразка слизової ротової порожнини	3	(2)		
Порушення з боку нервової системи				
Головний біль	24	(13)	25	(15)
Запаморочення	18	(10)	23	(13)
Знепритомніння	8	(4)	7	(4)
Розлади загального характеру та ускладнення в місці введення				
Периферичний набряк	15	(8)	13	(8)
Біль в грудях	10	(5)	8	(5)
Набряк	5	(3)	4	(2)
Грипоподібні стани	4	(2)	2	(1)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				
Кашель	9	(5)	14	(8)
Легенева гіпертензія	8	(4)	23	(13)
Утруднене дихання	6	(3)	7	(4)
Носова кровотеча	6	(3)	7	(4)
Кровохаркання	4	(2)	4	(2)
Задишка, що посилюється	3	(2)	6	(4)
Задишка при фізичному навантаженні	3	(2)	1	(1)
Порушення з боку кістково-м'язової системи				

та системи сполучної тканини				
Біль у спині	7	(4)	6	(4)
Артралгія	6	(3)	3	(2)
Спазми м'язів	5	(3)	6	(4)
Біль у плечах	4	(2)	4	(2)
Дані лабораторних досліджень				
Аномальні значення при тестуванні функції печінки	8	(4)	3	(2)
Підвищення активності печінкових ферментів	3	(2)		
Судинні порушення				
Припливи крові до обличчя	8	(4)	5	(3)
Гіпотензія	6	(3)	3	(2)
Серцево-судинні порушення				
Серцебиття	6	(3)	3	(2)
Порушення з боку органу зору				
Нечіткість зору	3	(2)	2	(1)
Порушення з боку кровотворної та лімфоїдної систем				
Анемія	6	(3)		
Травми, отруєння, ускладнення внаслідок медичних процедур				
Забиття	4	(2)	1	(1)

Під час плацебо-контрольованих досліджень застосування бозентану при лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії та інших захворювань прийняли участь загалом 677 пацієнтів, яким застосовували бозентан, де 288 пацієнтів включили до групи плацебо з розподілом доз від 100 мг до 2000 мг на добу. Тривалість лікування коливалася від 1 до 6 місяців. Серед пацієнтів, які отримували бозентан інформація про небажані явища, що виникли більше, ніж в 1% хворих, наведена в наступній таблиці:

Таблиця. 2. Частота побічних ефектів, які мали місце більш ніж у 1 % хворих незалежно від причинно-наслідкового зв'язку між прийомом ліків, серед пацієнтів, які отримували лікування бозентаном під час плацебо-контрольованих досліджень

Клас системи органів / Побічні ефекти	Бозентан n = 677		Плацебо n = 288	
	n	(%)	n	(%)
Всі побічні явища				
Загальна кількість хворих, у яких спостерігали принаймні один побічний ефект	529	(78)	220	(76)
Загальна кількість побічних явищ	1591		840	
Порушення з боку кровотворної та лімфоїдної систем				
Анемія*	23	(3)	3	(1)
Серцево-судинні порушення				
Стенокардія	15	(2)	3	(1)
Серцева недостатність	120	(18)	64	(22)
Набряк*	16	(2)	3	(1)
Набряки нижніх кінцівок	32	(5)	4	(1)
Серцебиття	18	(3)	5	(2)
Шлунково-кишкові розлади				
Біль у животі*	13	(2)	11	(4)
Закріп	15	(2)	7	(2)
Діарея*	30	(4)	18	(6)
Диспепсія	11	(2)	3	(1)
Нудота	31	(5)	30	(10)
Блювання	16	(2)	12	(4)

Розлади загального характеру				
Біль в грудях**	27	(4)	20	(7)
Втомлюваність	14	(2)	12	(4)
Пірексія	13	(2)	5	(2)
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів				
Зміни показників, що свідчать про порушення функції печінки	40	(6)	6	(2)
Інфекції та інвазії				
Грипоп	20	(3)	14	(5)
Метаболічні розлади				
Подагра	12	(2)	7	(2)
Порушення з боку кістково-м'язової системи та системи сполучної тканини				
Артралгія	14	(2)	10	(3)
Біль у спині	17	(3)	8	(3)
Біль у кінцівках	12	(2)	7	(2)
Розлади з боку нервової системи				
Запаморочення (за виключенням вертиго)	80	(12)	39	(14)
Головний біль*	107	(16)	37	(13)
Нечіткість зору	20	(3)	7	(2)
Непритомність	20	(3)	12	(4)
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння				
Бронхіт	19	(3)	10	(3)
Кашель	26	(4)	13	(5)
Утруднене дихання*	26	(4)	14	(5)
Назофарингіт	23	(3)	10	(3)
Пневмонія	11	(2)	2	(1)
Синусит	12	(2)	5	(2)
Інфекції нижніх дихальних шляхів	12	(2)	5	(2)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	32	(5)	18	(6)
Порушення з боку сечовидільної системи				
Інфекції сечовивідних шляхів	18	(3)	12	(4)
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин				
Свербіж*	12	(2)		
Судинні порушення				
Носова кровотеча	12	(2)	5	(2)
Припливи крові до обличчя	45	(7)	5	(2)
Гіпотензія*	46	(7)	22	(8)
Постуральна гіпотензія	13	(2)	14	(5)

* без додаткових уточнень

** не класифіковано в інших підрозділах

Примітка: Досліджувана популяція включала пацієнтів з ЛАГ, а також пацієнтів з іншими захворюваннями. У деяких плацебо-контрольованих дослідженнях дози були вищими, ніж дози, рекомендовані для легеневої артеріальної гіпертензії.

Серед побічних реакцій, що відзначали частіше у хворих, які приймали бозентан (в порівнянні із плацебо), були головний біль, припливи крові до обличчя, порушення функції печінки, анемія, набряк нижніх кінцівок.

Побічні реакції, що траплялись рідше за даними клінічних досліджень (<1%)

Порушення з боку кровотворної та лімфоїдної систем: синці, тромбоцитопенія.

Серцеві розлади: повна атріовентрикулярна блокада, зупинка серця, інфаркт міокарду, тахікардія, шлуночкові аритмія, шлуночкові тахікардія.

Розлади з боку органу зору: кон'юнктивіт, запалення очей, фотофобія, ксерофтальмія.

Шлунково-кишкові розлади: анорексія, асцит, виразка шлунка, метеоризм, гастроентерит, виразки слизової ротової порожнини, кишкова непрохідність, рідкі випорожнення.

Розлади загального характеру: біль в грудях (несерцевого походження), відчуття жару, летаргія, біль, озноб, спрага, слабкість.

Розлади з боку імунної системи: анафілактичний шок, кропив'янка.

Інфекції: інфекції.

Зміни показників лабораторних досліджень: підвищення активності лужної фосфатази та лактатдегідрогенази крові, зменшення маси тіла, гіперглікемія, гіпоглікемія, підвищення вмісту сечовини в крові, збільшення кількості еозинофілів, подовження часу зсідання крові, скорочення часу згортання крові.

Метаболічні розлади: зневоднювання, гіпокалемія, гіпонатріємія, порушення толерантності до глюкози.

Порушення з боку кістково-м'язової системи: подагра, м'язові судороги, біль у м'язах та кістках, відчуття тяжкості.

Розлади з боку нервової системи: пригнічення центральної нервової системи, гостре порушення мозкового кровообігу, геміпарез, гідроцефалія, гіпоестезія, безсоння, парестезія, сонливість, шум у вухах, тремор, вазовагальний напад, вертиго.

Психічні розлади: тривожні відчуття, порушення уваги, дратівливість, підвищений статевий потяг, емоційна нестійкість, нічні жахи, панічні напади.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: чужорідне тіло в дихальних шляхах, астма, бронхоспазм, кровохаркання, пневмонія, пригнічення дихання, дихальна недостатність, збільшення мокротиння.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: дерматит, сухість шкіри, екзема, поліморфна еритема, еритема, порушення забарвлення шкіри, синдром Стівена-Джонсона, збільшене потовиділення.

Порушення з боку видільної системи: цистит, дизурія, гематурія, ниркова недостатність, збільшена частота сечовипускання, знебарвлення сечі.

Судинні порушення: носова кровотеча, гіпертензія, периферична ішемія, субарахноїдальний крововилив, синдром неспокійних ніг.

Відхилення від норми гематологічних та біохімічних показників

В контрольованих дослідженнях, які включали групу плацебо, збільшення активності АЛТ та АСТ більш ніж втричі від верхньої межі норми спостерігали у 11 % хворих, які отримували бозентан (n = 658), та лише у 2 % хворих, які отримували плацебо (n = 280). Таке збільшення відзначали у 12,4 % з 188 хворих на первинну легеневу гіпертензію, які отримували препарат в дозі 125 мг два рази на добу, та 14 % з 70 хворих на легеневу гіпертензію, які отримували препарат в дозі 250 мг два рази на добу. Збільшення активності амінотрансфераз в 8 та більше разів від верхньої межі норми відзначали серед 3,8 % хворих на легеневу гіпертензію, які отримували препарат в дозі 125 мг два рази на добу, та 7 % хворих на легеневу гіпертензію, які отримували препарат в дозі 250 мг два рази на добу. Підвищення вмісту білірубину більш ніж втричі від верхньої межі норми супроводжувало збільшення активності амінотрансфераз у 2 з 658 (0,3 %) хворих, які отримували бозентан.

Підвищення рівня АЛТ та АСТ, пов'язане з бозентаном, є дозозалежним, виникає найчастіше на початку, але іноді на пізніх термінах лікування, зазвичай прогресує повільно, переважно безсимптомно, і на сьогоднішній день є оборотним після переривання або припинення лікування. Ці підвищення рівня амінотрансфераз можуть спонтанно зникати під час продовження лікування бозентаном. У постмаркетинговий період повідомлялося про рідкісні випадки цирозу печінки та печінкової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

В плацебо-контрольованих дослідженнях усіх видів застосування бозентану було виявлено суттєве зниження вмісту гемоглобіну (більш ніж на 15 % від вихідного рівня до значень менших за 11 г/дл) серед 6,2 % хворих, які отримували бозентан, і у 2,9 % хворих, які отримували плацебо. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, які отримували дози 125 мг та 250 мг 2 рази на добу, помітне зниження рівня гемоглобіну спостерігалось серед 4,3 % пацієнтів порівняно з 1,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

Зниження вмісту гемоглобіну принаймні на 1 г/дл реєстрували серед 57 % хворих, які отримували бозентан, порівняно з 29 % хворих, які отримували плацебо. У 80 % випадків таке зниження спостерігали впродовж перших 6 тижнів прийому бозентану.

Впродовж курсу лікування концентрація гемоглобіну лишалась в межах норми у 68 % хворих, які отримували бозентан, порівняно з 76 % хворих, які отримували плацебо. Причини зниження гемоглобіну при прийомі бозентану достеменно невідомі, але не схоже, що це пов'язано з кровотечами, гемолізом або з токсичністю для кісткового мозку.

В післяреєстраційний період повідомлялось про випадки анемії, які потребували переливання еритроцитів (див. розділ «Побічні реакції»).

Рекомендовано визначати концентрацію гемоглобіну до початку лікування, а потім через 1 місяць, через 3 місяці і далі – щоквартально.

Тестикулярна функція

У відкритому багатоцентровому дослідженні щодо безпеки застосування бозентану (без контрольної групи) вивчали вплив препарату на тестикулярну функцію. Хворі приймали препарат в дозі 62,5 мг двічі на добу впродовж 4 тижнів, після чого схема прийому була змінена на 125 мг двічі на добу впродовж 5 місяців. В дослідження були включені 25 хворих чоловічої статі з первинною легеневою гіпертензією функціональних класів III та IV за класифікацією ВООЗ. Спермограма у всіх хворих до початку дослідження була нормальною. 23 хворих закінчили дослідження. 2 хворих вибули з дослідження достроково через побічні ефекти, що не були пов'язані із тестикулярною функцією. Серед 22 хворих спермограма залишалась нормальною, жодних змін морфології сперматозоїдів, їхньої рухливості або гормональних рівнів виявлено не було. У одного хворого через 3 місяці була виявлена виражена олігоспермія, і кількість сперматозоїдів була знижена впродовж наступних 6 тижнів. Подальший прийом бозентану у цього хворого було скасовано, і через 2 місяці спермограма повернулася до вихідного рівня. Клінічне значення цих результатів лишається невизначеним з огляду на значне варіювання кількості сперматозоїдів у однієї й тієї ж людини. Хоча не можна цілком виключати того, що антагоністи рецептору ендотеліну, такі як бозентан, можуть впливати на сперматогенез, відсутність систематичного ефекту тривалого прийому препарату згідно даних цього клінічного дослідження співпадає з відомими токсикологічними даними щодо безпеки застосування бозентану.

Застосування в педіатричній практиці

В дослідженні бозентану у хворих дітей та підлітків у 17 з 19 хворих (89,5 %) відзначали принаймні один побічний ефект препарату. Найчастіше це були припливи (4 випадки), головний біль, порушення показників функції печінки (по 3 випадки). Спостерігали також запаморочення, затримку рідини, погіршення стану щодо легеневої артеріальної гіпертензії, пірексію та приєднання інфекцій (по 2 випадки на кожний побічний ефект).

Припливи спостерігали лише у хворих, які одночасно отримували епопростенол. У двох хворих визначали слабо виражену затримку рідини, ще у одного – помірний набряк, однак на відміну того, що спостерігали раніше в інших дослідженнях, ці побічні ефекти розвивались не в ранні, а в пізні (щонайменше через 79 днів) періоди з початку лікування. Частота цих та інших побічних ефектів не залежала від маси тіла.

Комбінації з епопростенолом

В клінічному дослідженні AC-052-355 (BREATHE-2) у дорослих хворих при сполученні бозентану з епопростенолом серед побічних ефектів найчастіше відзначали біль в щелепах (59,1 % в групі застосування бозентан + епопростенол і 90,9 % в групі застосування плацебо + епопростенол). Серед побічних ефектів, характерних для бозентану, тільки набряк в нижніх кінцівках спостерігався частіше при сполученні бозентану з епопростенолом, аніж при сполученні плацебо з епопростенолом (27,3 % і 9,1 %). У кількох хворих як в групі бозентан + епопростенол, так і в групі плацебо + епопростенол, виникли серйозні побічні ефекти, через які в поодиноких випадках участь в дослідженні була припинена. Двоє хворих в групі з комбінованою терапією померли впродовж дослідження через прогресування основного захворювання. Ще один хворий помер через 36 днів після припинення участі в дослідженні через погіршення стану. В усіх цих випадках було визнано, що смерть хворих спричинена не препаратом, а незалежним від лікування прогресуванням захворювання.



Частота випадків підвищення рівнів печінкових амінотрансфераз до клінічно значущих значень була вищою в групі плацебо + епопростенол (18,2 %), аніж в групі бозентан + епопростенол (9,5 %). Аналогічно, вищою була й частота клінічно значущих випадків зниження вмісту гемоглобіну в групі плацебо + епопростенол (10,0 %) в порівнянні з групою бозентан + епопростенол (0%). Змін параметрів ЕКГ не було виявлено в обох групах, змін частоти пульсу не було встановлено в групі бозентан + епопростенол. В обох групах спостерігали зниження артеріального тиску, однак в групі бозентан + епопростенол зниження систолічного тиску було меншим, аніж в групі плацебо + епопростенол. В групі бозентан + епопростенол не було випадків гіпотензії або постуральної гіпотензії.

Побічні реакції в постмаркетинговий період

Було проаналізовано частоту побічних ефектів за даними післяреєстраційного застосування бозентану (всього приблизно серед 147 тисяч хворих, які застосовували цей засіб). Побічні ефекти були аналогічні таким, що визначались в клінічних дослідженнях.

В залежності від частоти побічні ефекти визначали як дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($> 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($> 1/1000$, $\leq 1/100$); рідкі ($> 1/10000$, $\leq 1/1000$); поодинокі ($\leq 1/10000$).

Шлунково-кишковий тракт: часті: нудота; нечасті: блювання, біль у животі, діарея.

Печінка та жовчовивідні протоки: нечасті: підвищення рівнів амінотрансфераз, асоційоване з гепатитом та/або жовтяницею; рідкі: цироз печінки, печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: реакції підвищеної чутливості включаючи дерматит, свербіж, висип.

Імунна система: рідкі: анафілаксія та/або ангіоневротичний набряк.

Кровотворення та лімфоїдна система: часті: анемія, зниження гемоглобіну, що подекуди потребує переливання еритроцитів (див. розділ «Особливості застосування»); нечасті: тромбоцитопенія; рідкі: нейтропенія, лейкопенія.

Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння: часті: закладеність носа.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 15°C до 30°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 6 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері; по 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.

Дата останнього перегляду.

Олена Яковлевська Н.