

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ТРАКЛИР

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

Это лекарство назначено лично Вам и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред, даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер:

Торговое название: Траклир

Международное непатентованное название: бозентан

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

Состав

В 1 таблетке, покрытой оболочкой, содержится активного вещества 62,5 или 125 мг бозентана (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К90, глицерил трибегенат, магния стеарат, гипромеллоза, триацетин, тальк, титана диоксид СІ 77891, Е171, железа оксид желтый СІ 77492, Е172, железа оксид красный СІ 77491, Е172, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть).

Описание**Таблетки 62,5 мг**

Круглые таблетки оранжево-белого цвета, цилиндрической формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с гравировкой «62,5» на одной стороне.

Таблетки 125 мг

Овальные таблетки оранжево-белого цвета, цилиндрической формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой, с гравировкой «125» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство

Код АТХ: [C02KX01]

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов типа ET_A и ET_B .

Нейрогормон эндотелин-1 ($ET-1$) является одним из самых мощных среди известных в настоящий момент вазоконстрикторов, который также обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, и также проявляет противовоспалительную активность.

Эти эффекты вызываются эндотелином при связывании с рецепторами ET_A и ET_B , расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрации эндотелина-1 в тканях и плазме крови повышаются при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в том числе при легочной артериальной гипертензии, склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, системной гипертензии и атеросклерозе, что позволяет предположить патогенную роль $ET-1$ при развитии этих заболеваний.

Бозентан конкурентно блокирует рецепторы ET и не связывается с другими рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению объема сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев фармакокинетика бозентана зависит от дозы и времени приема препарата. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высокой дозы бозентана увеличение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

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

Бозентан на 98% связывается с белками плазмы крови. Не проникает в эритроциты. После однократного введения внутривенной дозы 250 мг объем распределения составляет 18 л, клиренс – 8,2 л/ч, период полувыведения ($T_{1/2}$) – 5,4 ч.

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

Бозентан образует 3 метаболита, и только один из них обладает фармакологической активностью. У больных с признаками холестаза, системное воздействие этого метаболита может возрастать.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также возможно изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. *In vitro* бозентан подавляет активность транспортера BSEP (насос выведения солей желчных кислот), выводящего желчные кислоты на культурах гепатоцитов.

Фармакокинетика в особых группах больных

На основании исследований всех параметров можно предположить, что на фармакокинетику бозентана у взрослых и детей старше 2-х лет не оказывают существенного влияния такие факторы, как пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст пациента. Нет данных по фармакокинетике у детей до 2-х лет.

Дети старше 2-х лет

У детей с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) исследования проводились при приеме доз, количество которых зависело от массы тела ребенка. Экспозиция бозентана снижалась со временем по характерной для бозентана кривой, поскольку вещество известно своими свойствами вызывать аутоиндукцию ферментных систем печени. Средние показатели АUC у детей были ниже, чем у взрослых пациентов с ЛАГ. 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 системной экспозиции у взрослых.

Причины таких различий не выяснены, и, возможно, связаны с более активным метаболизмом препарата в печени и его выведением через кишечник с желчью. Фармакокинетические параметры показывают снижение системной экспозиции по сравнению со взрослыми пациентами с ЛАГ, что может служить причиной снижения эффективности. Безопасность применения больших доз препарата (более 125 мг 2 раза/сут) у детей не установлена.

Связь этого явления с негативным влиянием на печень не установлена. Половая принадлежность и одновременное внутривенное введение эпопростенола не оказывают существенного влияния на фармакокинетику бозентана.

Нарушение функции печени

У больных с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), существенных изменений показателей фармакокинетики препарата не отмечено.

Фармакокинетика бозентана у больных со средней тяжести и тяжелыми нарушениями функции печени (класс В или С по шкале Чайлд-Пью) не изучена. Траклир противопоказан к применению у таких пациентов.

Нарушение функции почек

У больных с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) 15–30 мл/мин), концентрация бозентана в плазме крови снижается примерно на 10%. Концентрация в плазме крови метаболитов бозентана возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Бозентан не применялся у больных, которым проводится гемодиализ. 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-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ у взрослых и детей старше 3-х лет, в том числе:

- первичная (идиопатическая и наследственная) легочная артериальная гипертензия
- вторичная легочная артериальная гипертензия на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких,
- легочная артериальная гипертензия вследствие врожденных пороков сердца с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии у взрослых.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата
- Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд–Пью)
- Повышение активности «печеночных» трансаминаз: АСТ (аспартатамино-трансфераза) и/или АЛТ (аланинаминотрансфераза) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН)
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 85 мм рт.ст.)
- Одновременный прием циклоспорина
- Беременность
- Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции
- Период лактации
- Возраст до 3-х лет (твердая лекарственная форма).

С осторожностью

У больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); с ЛАГ I функционального класса по классификации ВОЗ.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания*Беременность*

Бозентан обладает тератогенным и фетотоксическим действием при применении у животных и поэтому не должен применяться во время беременности.

Перед началом лечения препаратом Траклир следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время

терапии препаратом Траклир и в течение не менее чем 3 месяцев после её завершения.

Траклир может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции, как единственный; необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции (внутриматочные устройства, барьерные методы). Следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора надежного метода контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Грудное вскармливание

Не установлено, проникает ли бозентан в грудное молоко. Если необходимо проведение терапии препаратом Траклир, рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

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

Легочная артериальная гипертензия

На начальном этапе терапию и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения ЛАГ.

Для взрослых начальная доза составляет 62,5 мг 2 раза/сут. в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей и составляет 125 мг 2 раза/сут.

В случае клинического ухудшения (например, при снижении дистанции ходьбы во время 6-минутного теста не менее чем на 10% по сравнению с

исходными показателями, определенными до начала проведения терапии препаратом Траклир), несмотря на применение препарата Траклир в течение не менее 8 недель (из них в рекомендуемой дозе не менее 4 недель), следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения. У части больных при неэффективности применения препарата Траклир после 8 недель, может наблюдаться положительный эффект после следующих 4-8 недель лечения препаратом Траклир. Если принимается решение об отмене препарата Траклир, препарат отменяют постепенно, одновременно с проведением альтернативной терапии.

При наступлении клинического ухудшения через несколько месяцев после начала применения препарата Траклир, целесообразность его дальнейшего применения следует оценить заново. У части больных, при недостаточной эффективности препарата Траклир при приеме дозы 125 мг 2 раза в день, возможно повышение эффективности препарата, включая и толерантность к физической нагрузке, которая может повышаться при увеличении дозы до 250 мг 2 раза/сут.

Следует тщательно взвесить соотношение польза/риск для принятия решения об увеличении дозы препарата Траклир у больного, учитывая негативное влияние препарата Траклир на печень, которое зависит от величины дозы.

Прекращение терапии

Имеется ограниченный опыт наблюдений за пациентами после резкого прекращения терапии препаратом Траклир. Сведений о серьезном обострении течения ЛАГ в результате резкой отмены препарата нет. Тем не менее, в целях предотвращения клинического ухудшения состояния больного из-за возможного развития синдрома «отмены», рекомендуется постепенно снижать дозу (уменьшая ее наполовину в течение 3-7 дней), одновременно начиная альтернативную терапию. Рекомендуется контроль клинического состояния больного 1 раз в неделю.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии у взрослых

На начальном этапе терапию и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения системной склеродермии.

У взрослых пациентов начальная доза препарата Траклир составляет 62,5 мг 2 раза/сут. в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей - 125 мг 2 раза/сут. Клиническое состояние больного необходимо контролировать 1 раз в месяц для оценки соотношения польза/риск для дальнейшей терапии препаратом Траклир, учитывая возможность негативного влияния препарата на функцию печени.

Длительность применения – 6 месяцев.

Применение в особых группах больных

Нарушение функции печени

Не требуется коррекции дозы для больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд–Пью, см. раздел «С осторожностью»). Траклир противопоказан больным с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд–Пью, см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

Для больных с нарушениями функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется проводить коррекцию дозы.

Применение у пожилых больных

У больных старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

Детский возраст

Легочная артериальная гипертензия

Детям старше 3-х лет препарат Траклир назначается, исходя из расчета массы тела ребенка:

Масса тела (кг); (приблизительный возраст больных)	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
от 10 до 20 кг (от 3 до 8 лет)	31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг) 1 раз в день	31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг) 2 раза в день
от 20 до 40 кг (от 8 до 12 лет)	31,25 мг (1/2 таблетки по 62,5 мг) 2 раза в день	62,5 мг 2 раза в день
более 40кг (старше 12 лет)	62,5 мг 2 раза в день	125 мг 2 раза в день

Безопасность применения более высоких доз препарата Траклир у детей старше 3 лет не установлена.

Профилактика новых язвенных поражений кожи на фоне системной склеродермии

Эффективность и безопасность применения у пациентов в возрасте до 18 лет не изучали.

Побочное действие

Представленные ниже данные о побочных реакциях основаны на опыте применения препарата Траклир в постмаркетинговом периоде.

Побочные реакции в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <

1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: повышение активности АСТ, АЛТ, гепатит, желтуха.

Редко: печеночная недостаточность.

Очень редко: цирроз печени,

Со стороны дыхательной системы

Редко: отек легких (у больных с сопутствующим веноокклюзионным заболеванием легких)

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Часто: реакции повышенной чувствительности, включая дерматит, кожный зуд и сыпь.

Со стороны иммунной системы

Нечасто: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Часто: анемия, в том числе тяжелая

Нечасто: тромбоцитопения.

Редко: нейтропения, лейкопения.

В постмаркетинговом периоде зарегистрированы единичные случаи цирроза печени, а также печеночной недостаточности у пациентов, длительно получавших Траклир на фоне различных сопутствующих заболеваний и

одновременного применения других лекарственных препаратов, что требует контроля лабораторных показателей функции печени 1 раз в месяц.

В ходе клинических исследований наиболее часто были зарегистрированы следующие побочные реакции: головная боль (у 15,8% больных, получавших Траклир по сравнению с 12,8% больных, получавших плацебо), «приливы» крови к лицу (15,8% против 12,8%, группы Траклира и плацебо соответственно), нарушение функции печени (6,6% против 1,7%), отеки нижних конечностей (4,7% и 1,4% соответственно) и анемия (3,4% и 1,0% соответственно). Все перечисленные реакции носили дозозависимый характер и отмечались чаще, чем в группе плацебо (разница $\geq 2\%$).

В целом профиль побочных реакций в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде был сходным.

Изменение лабораторных показателей

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ)

Действие препарата Траклир ассоциируется с дозозависимым повышением активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ), которое наблюдается в первые 26 недель терапии, развивается постепенно, протекает бессимптомно и во всех случаях без последствий возвращается к исходным показателям в течение от нескольких дней до 9 недель, самостоятельно или после снижения дозы/отмены препарата Траклир.

Гемоглобин

Клинически значимое снижение гемоглобина по результатам 8 клинических исследований (на 15% и более – до 110 г/л и менее) наблюдалось у 5,6% больных, принимавших бозентан, по сравнению с 2,6% в группе плацебо. Снижение гемоглобина у больных, принимавших бозентан, составило в среднем 9 г/л по сравнению с исходными показателями; в группе плацебо – 1 г/л.

Передозировка

Бозентан применялся в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и 2000 мг/сутки в течение 2 месяцев у больных с другими заболеваниями, помимо ЛАГ. Наиболее часто встречающимся симптомом передозировки была головная боль легкой или умеренной степени интенсивности.

Передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения. Зарегистрирован случай передозировки бозентана у мальчика-подростка после приема 10 000 мг, в результате которого отмечалась тошнота, рвота, выраженное снижение АД, головокружение, повышенное потоотделение, нарушение четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 часов, при этом проводилась коррекция выраженного снижения АД.

Бозентан не удаляется при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, и предположительно – изофермента CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Траклир и лекарственных средств, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, концентрация их в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется с участием этих же изоферментов.

Возможно, потребуется коррекция дозы одновременно применяемых лекарственных средств после начала приема препарата Траклир, изменения его дозы или отмены.

Снижение активности изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 может привести к повышению концентрации бозентана в плазме крови.

Так, одновременное применение препарата Траклир 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.

Влияние ингибиторов изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучалось, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, снижающих активность изофермента CYP2C9. Одновременный прием препарата Траклир и *флуконазола*, который является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, может приводить к значительному увеличению концентрации бозентана в плазме крови.

Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как *кетоконазол*, *итраконазол* или *ритонавир*, а также ингибитора изофермента CYP2C9 (например, *вориконазола*) с препаратом Траклир не рекомендуется, поскольку повышение концентрации препарата в плазме крови может увеличить частоту и выраженность побочных эффектов препаратов.

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

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир и *циклоспорина* противопоказано в связи с тем, что при таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается

в 30 раз, а равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в монотерапии.

Такролимус, сиролимус: изучение совместного применения с Траклиром не проводилось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться (по аналогии с циклоспорином). Концентрация в плазме крови *такролимуса* и *сиролимуса* может уменьшаться при совместном применении с препаратом Траклир. Траклир не рекомендуется применять совместно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости использования данной комбинации проводится контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови 1 раз в месяц.

Глибенкламид: при одновременном применении препарата Траклир в дозе 125 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней снижается концентрация глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40%. Концентрация бозентана в плазме крови также снижается на 29%. Кроме того, возрастает риск повышения активности «печеночных» трансаминаз, поэтому Траклир не следует применять одновременно с глибенкламидом.

Нет данных о лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонил-мочевины.

Варфарин: при одновременном применении препарата Траклир в дозе 500 мг 2 раза/сут. в течение 6 дней (что превышает рекомендованную дозу для поддерживающей терапии более чем в три раза) снижается концентрация варфарина в плазме крови. Не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Траклир. Однако рекомендуется контроль Международного Нормализованного

Отношения (МНО), особенно в начале применения препарата Траклир и на этапе увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении 125 мг препарата Траклир, 2 раза/сут. в течение 5 дней снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента СУР3А4) и его активного метаболита в плазме крови. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и препарата Траклир рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Дигоксин: одновременное применение препарата Траклир в дозе 500 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови. Клиническая значимость такого взаимодействия незначительна.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования, в ходе которого 10 детей получали Траклир в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного приема этих препаратов концентрации бозентана в плазме крови были примерно одинаковыми у больных, получавших и не получавших инфузии эпопростенола.

Рифампицин: возможно значимое снижение эффективности лечения препаратом Траклир при совместном применении с рифампицином, который является индуктором изоферментов СУР2С9 и СУР3А4. При одновременном применении Траклира в дозе 125 мг два раза/сут. в течение 7 дней и рифампицина у 9 здоровых добровольцев концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов - на 90%. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента СУР3А4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; препараты, в состав которых входит Зверобой продырявленный) недостаточно, тем не менее, можно

предположить, что при совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Траклир.

Силденафил: при одновременном применении препарата Траклир в дозе 125 мг 2 раза/сут. (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут. в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC силденафила на 63% и повышение AUC бозентана – на 50%. При совместном применении рекомендуется соблюдать осторожность.

Лопинавир/ритонавир: при одновременном применении препарата Траклир в дозе 125 мг 2 раза/сут. и комбинации лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза/сут. у здоровых добровольцев минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при приеме только одного бозентана; равновесная концентрация бозентана в плазме крови была в 5 раз выше. Системная экспозиция лопинавира и ритонавира снижалась на 14% и 17% соответственно.

У пациентов, одновременно получающих Траклир и антиретровирусные препараты, содержащие ритонавир, следует контролировать общее состояние пациента, АД, активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови, а также эффективность антиретровирусной терапии с помощью современных чувствительных и надежных методов оценки содержания ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) в крови.

Особые указания

Не установлено соотношение польза/риск у больных с ЛАГ I функционального класса.

Следует рассмотреть целесообразность назначения других средств, рекомендованных при тяжелой стадии заболевания (например, эпопростенол) в случае ухудшения клинического состояния пациента.

Траклир можно назначать только в тех случаях, если системное систолическое АД выше 85 мм рт.ст. (см. раздел «Противопоказания»)

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ, связанной с приемом препарата Траклир, носит дозозависимый характер. Изменения активности ферментов печени обычно происходят в течение первых 26 недель терапии. Риск нарушения функции печени может также возрасти при одновременном приеме с препаратом Траклир лекарственных средств, подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз перед началом терапии препаратом Траклир, а затем следует контролировать эти показатели 1 раз в месяц. Кроме того, необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз через 2 недели после любого повышения дозы препарата Траклир.

Рекомендации по проведению терапии и контроля в случае повышения активности АЛТ/АСТ и после отмены препарата

При активности АСТ/АЛТ в 3-5 раз выше ВГН:

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу препарата Траклир или отменить препарат; контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить каждые 2 недели.

Если активность ферментов вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 5-8 раз выше ВГН

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир; контроль активности «печеночных» трансаминаз проводить каждые 2 недели.

Если активность ферментов вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность возобновления приема Траклира в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 8 и более раз выше ВГН

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир исключается.

При ассоциированных клинических симптомах поражения печени, т.е. в случае появления тошноты, рвоты, болей в животе, желтухи, повышенной утомляемости и апатии, при гриппоподобных симптомах (артралгии, миалгии, лихорадке), терапию препаратом Траклир следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир не рекомендуется.

Возобновление терапии препаратом Траклир

Возобновить терапию препаратом Траклир можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск развития нежелательных явлений, и если активность «печеночных» трансаминаз не превышает показателей, зафиксированных до начала лечения препаратом Траклир. Рекомендуется проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом, специализирующимся в области болезней печени и желчевыводящих путей. Терапию следует начинать, соблюдая рекомендации, изложенные в инструкции по применению препарата, в разделе «Способ применения и дозы».

Активность «печеночных» трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир, затем еще через 2 недели, и затем, согласно приведенным выше рекомендациям.

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. Связанное с применением препарата Траклир снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется контроль показателя перед началом терапии препаратом Траклир, затем 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев терапии, в последующем - каждые 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии. В редких случаях проводят гемотрансфузию.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

Перед началом лечения препаратом Траклир следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности.

Женщины репродуктивного возраста по рекомендации врача-гинеколога, должны применять надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Траклир и в течение не менее 3-х месяцев после завершения терапии.

Применение препарата Траклир может снижать эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств.

По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции, как единственный; необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции (внутриматочные устройства, барьерные методы). Следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора

надежного средства контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции, и возможное негативное влияние беременности на течение заболевания, во время терапии препаратом Траклир, рекомендуется 1 раз в месяц проводить тест на беременность.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В связи с имеющимися данными о возможном снижении общего количества спермы у мужчин при длительном (более 3 месяцев) применении препарата, следует учитывать это обстоятельство при участии пациентов в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Веноокклюзионная болезнь легких

При использовании сосудорасширяющих средств (в основном простаглицлина) у больных с веноокклюзионной болезнью легких имеются сообщения о случаях развития угрожающего жизни отека легких.

Таким образом, если на фоне приема препарата Траклир у больных с ЛАГ, появляются признаки отека легких, следует учитывать возможность наличия сопутствующего веноокклюзионного заболевания.

Больные с ЛАГ, сопровождающейся артериальной гипотензией

Рекомендуется контроль диуреза у больных с артериальной гипотензией, а при выявлении периферических отеков следует рассмотреть возможность назначения диуретиков перед началом проведения терапии препаратом Траклир (см. раздел «Противопоказания»).

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ инфекцией

Данные о применении препарата Траклир у пациентов с ВИЧ инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничены. Результаты изучения совместного применения препарата Траклир и комбинации лопинавир/ритонавир у здоровых добровольцев показали, что концентрация

бозентана увеличивается. Необходим контроль переносимости терапии препаратом Траклир у пациентов, получающих антиретровирусные препараты, содержащие ритонавир, а также эффективности антиретровирусной терапии. Возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и изменения лабораторных показателей крови при совместном применении препарата Траклир и антиретровирусных препаратов.

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами

Не изучалось влияние Траклира на способность управлять автомобилем или работать с механизмами, требующими повышенного внимания. Траклир может вызывать сонливость, что может повлиять на способность управлять автомобилем или механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой, 62,5 мг и 125 мг.

По 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ/ и алюминиевой фольги.

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

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и организация, осуществляющая выпускающий контроль качества:

Актелион Фармасьютикалз Лтд.,
Гевербештрассе 16,
СН-4123 Альшвиль
Швейцария

Производитель

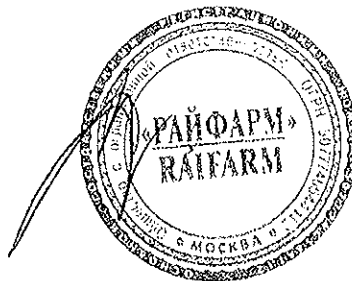
Патеон Инк.,
2100 Синтекс Корт
L5N7K9 Миссиссауга, Онтарио, Канада

Хаупт Фарма Вюльфинг ГмбХ,
Бетельнер Ландштрассе 18,
Д-31028 Гронау, Германия

Организация, уполномоченная принимать претензии на территории Российской Федерации:

ООО «Актелион Фармасьютикалз РУС»
127055, г. Москва, ул. Новослободская дом 23, 7 этаж, офис 750.
Тел. (495) 258-35-94
Факс (495) 258-35-95

Генеральный директор
ООО «Райфарм» - Россия



Д.В.Дмитриев