ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
БОЗЕНТАН

Регистрационный номер: ЛП-007533
Торговое наименование: Бозентан
Международное непатентованное или группировочное наименование: Бозентан
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
1 таблетка 62,5 мг содержит:
Действующее вещество: бозентана моногидрат – 64,541 мг; в пересчете на бозентан – 62,500 мг.
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 9,350 мг; крахмал прежелатинизированный – 7,559 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 4,050 мг; гипромеллоза – 2,700 мг; магния стеарат – 0,900 мг; повидон-К90 – 0,900 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 1,560 мг; титана диоксид – 0,990 мг; тальк – 0,720 мг; гипролоза – 0,520 мг; триацетин – 0,200 мг; краситель железа оксид желтый – 0,010 мг.
1 таблетка 125 мг содержит:
Действующее вещество: бозентана моногидрат – 129,082 мг; в пересчете на бозентан – 125,000 мг.
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 18,700 мг; крахмал прежелатинизированный – 15,118 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 8,100 мг; гипромеллоза – 5,400 мг; магния стеарат – 1,800 мг; повидон-К90 – 1,800 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 2,340 мг; титана диоксид – 1,485 мг; тальк – 1,080 мг; гипролоза – 0,780 мг; триацетин – 0,300 мг; краситель железа оксид желтый – 0,015 мг.

Описание:
Дозировка 62,5 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.
Дозировка 125 мг. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилятирующие средства
Код АТХ: C02KX01

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 частоты сердечных сокращений (ЧСС). Нейропептид эндотелин-1 (ЭТ-1) является одним из самых мощных сред известных к настоящий момент вазоконстрикторов, который также обладает способностью стимулировать фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, кардиомиоциты, гепатоциты и также проявляет противоопухолевую активность. Эти эффекты индуцируются при связывании эндотелина-1 (ЭТ-1) с рецепторами ET_A и ET_B, расположенными в различных тканях и органах. Концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1) в тканях и плазме крови повышаются при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях и болезнях соединительной ткани, в том числе при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, системной гипертензии и атеросклерозе, что предполагает участие ЭТ-1 в развитии данных заболеваний. При ЛАГ не сердечной недостаточности, при отсутствии ангиотензина II и эндотелиновых рецепторов, повышение концентрации ЭТ-1 строго коррелирует с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний.
Бозентан конкурирует с ЭТ-1 и другими белками (эндотелин-1-связывающие рецепторы ЭТ), и ЭТ$_1$, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ET_A (Ki = 4,1 ± 43 нмол/л), по сравнению с рецепторами ET_B (Ki = 38 ± 730 нмол/л).
Бозентан специфично блокирует ЭТ рецепторы и не связывается с другими рецепторами.
Эффективность
При изучении ЛАГ на моделях животных показано, что длительное введение бозентана внутрь снижает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и способствует обратному развитию гипертрофии сосудов легких и правого желудочка. Также показано, что при легочном фиброзе бозентан уменьшает наполнение коллагена в легких.
Эффективность при применении у взрослых
Длительное (в течение 12 и 16 недель) применение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированной со склеродермией) III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась (средняя дистанция по результатам теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 метра) в группе пациентов, получавших бозентан.
При изучении бозентана у пациентов с ЛАГ III ФК в сочетании с ВИЧ-инфекцией показано повышение толерантности к физическим нагрузкам в сравнении с исходным данным.
В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку изменений показателей гемодинамики. Средняя продолжительность приема бозентана составила 1,9 ± 0,7 лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов в среднем в течение 2,0 ± 0,6 лет. У большинства пациентов был подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72 %) и определен III ФК (84 %) по классификации ВОЗ. Показатель выживаемости в группе в целом (согласно оценке по методу Каплана-Майера) через 1 год приема бозентана составил 93 %, а через 2 года - 84 %. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплана-Майера были ниже.
Исследования, проведенные у детей с ЛАГ
Исследования параметров фармакодинамики бозентана проводили у детей в течение 12 недель терапии бозентаном. Анализ гемодинамических параметров указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,5 л/мин/м², а также на снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт.ст. и ЛСС - до 389 дин х сек х см⁵.
Состояние сердечно-сосудистой системы
Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и влиянием бозентана на кожные изменения показали, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась (средняя дистанция по результатам теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 метра) в группе пациентов, получавших бозентан.
При изучении бозентана у пациентов с ЛАГ III-IV в сочетании с ВИЧ-инфекцией показано повышение толерантности к физическим нагрузкам в сравнении с исходным данным.
В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку изменений показателей гемодинамики. Средняя продолжительность приема бозентана составила 1,9 ± 0,7 лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов в среднем в течение 2,0 ± 0,6 лет. У большинства пациентов был подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72 %) и определен III ФК (84 %) по классификации ВОЗ. Показатель выживаемости в группе в целом (согласно оценке по методу Каплана-Майера) через 1 год приема бозентана составил 93 %, а через 2 года - 84 %. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплана-Майера были ниже.
Исследования, проведенные у детей с ЛАГ
Исследования параметров фармакодинамики бозентана проводили у детей в течение 12 недель терапии бозентаном. Анализ гемодинамических параметров указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,5 л/мин/м², а также на снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт.ст. и ЛСС - до 389 дин х сек х см⁵.
Состояние сердечно-сосудистой системы
Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и влиянием бозентана на кожные изменения показали, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась.
У пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась (средняя дистанция по результатам теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 метра) в группе пациентов, получавших бозентан.
При изучении бозентана у пациентов с ЛАГ III-IV в сочетании с ВИЧ-инфекцией показано повышение толерантности к физическим нагрузкам в сравнении с исходным данным.
Эффективность при применении у взрослых с легочной артериальной гипертензией
Длительное (в течение 12 и 16 недель) применение взрослых пациентов с ЛАГ (первичной и вторичной, преимущественно ассоциированной со склеродермией) III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась.
У пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась.
У пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась (средняя дистанция по результатам теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 метра) в группе пациентов, получавших бозентан.
При изучении бозентана у пациентов с ЛАГ III-IV в сочетании с ВИЧ-инфекцией показано повышение толерантности к физическим нагрузкам в сравнении с исходным данным.
В двух основных плацебо-контролируемых исследованиях и их открытых продлениях у всех пациентов, получающих бозентан, в течение длительного времени проводили оценку изменений показателей гемодинамики. Средняя продолжительность приема бозентана составила 1,9 ± 0,7 лет (от 0,1 до 3,3 лет), клиническое состояние пациентов в среднем в течение 2,0 ± 0,6 лет. У большинства пациентов был подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72 %) и определен III ФК (84 %) по классификации ВОЗ. Показатель выживаемости в группе в целом (согласно оценке по методу Каплана-Майера) через 1 год приема бозентана составил 93 %, а через 2 года - 84 %. У пациентов с системной склеродермией показатели выживаемости по методу Каплана-Майера были ниже.
Исследования, проведенные у детей с ЛАГ
Исследования параметров фармакодинамики бозентана проводили у детей в течение 12 недель терапии бозентаном. Анализ гемодинамических параметров указывает на увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,5 л/мин/м², а также на снижение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) до 8 мм рт.ст. и ЛСС - до 389 дин х сек х см⁵.
Состояние сердечно-сосудистой системы
Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и влиянием бозентана на кожные изменения показали, что бозентан не угнетает гипоксемию. Среднее значение легочного сосудистого сопротивления значительно снижалось, а толерантность к физическим нагрузкам повышалась.
У пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бозентаном в комбинации с антикоагулянтами, вазодилататорами (кальциевых каналов), диуретиками, сердечными гликозидами 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 длительно лечившихся.
В исследовании пациентов с ЛАГ III ФК показано значительное увеличение времени до начала клинического ухудшения (комбинированная конечная точка, включающая прогрессирование симптомов заболевания, госпитализацию, трансплантацию, летальное воздействие 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 на 1,0 % в группе пациентов, получавших бозентан, свидетельствовало о том