

Траклир - Tracleer (бозентан)

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3 лет, включая:

- первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию;
- вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;
- ЛАГ, ассоциированную с врожденными пороками сердца и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

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

Владелец **регистрационного** **удостоверения:**

ACTELION PHARMACEUTICALS, Ltd. (Швейцария)

Произведено:

HAUPT PHARMA WULFING, GmbH (Германия) или PATHEON Inc. (Канада)

Упаковано:

ALLPACK GROUP, AG (Швейцария) или IVERS-LEE, AG (Швейцария)

Контакты для обращений:

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд. (Швейцария)

Код АТХ: C02KX01 (Bosentan)

Активное вещество: бозентан (bosentan)Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Траклир®

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

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	62.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 6.959 мг, крахмал прежелатинизированный – 3.125 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3.75 мг, повидон К90 – 0.825 мг, глицерил трибегенат – 2.475 мг, магния стеарат – 0.825 мг.

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

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

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

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	125 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 13.918 мг, крахмал прежелатинизированный – 6.25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 7.5 мг,

повидон К90 – 1.65 мг, глицерил трибегенат – 4.95 мг, магния стеарат – 1.65 мг.

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

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

Клинико-фармакологическая группа: Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ET_A и ET_B. Вазодилататор

Фармако-терапевтическая группа: Вазодилатирующее средство

Фармакологическое действие

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов (АЭР) с афинностью к рецепторам эндотелина типов А и В (ET_A и ET_B). Бозентан снижает как легочное, так и системное сосудистое сопротивление, приводя к повышению сердечного выброса без увеличения ЧСС.

Нейрогормон эндотелин-1 (ET-1) является одним из самых мощных вазоконстрикторов, обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, а также проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты вызываются при связывании ET-1 с рецепторами ET_A и ET_B расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрация ET-1 в тканях и плазме крови повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в т.ч. при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальной гипертензии и атеросклерозе, что позволяет предположить участие ET-1 в патогенезе и развитии этих заболеваний. При ЛАГ и сердечной недостаточности в отсутствие антагонизма рецепторов к ET повышение концентрации ET-1 строго коррелирует с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний. Бозентан конкурирует с ET-1 и другими ET пептидами за связывание с ET_A и ET_B рецепторами, с незначительно более высоким сродством к рецепторам

ET_A (K_i=4.1-43 нмоль), по сравнению с рецепторами ET_B (K_i=38-730 нмоль).

Бозентан специфически блокирует рецепторы ET и не связывается с другими рецепторами.

Эффективность

Эффективность у взрослых больных с ЛАГ

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

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

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

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

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

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

Изучение эффективности у детей с ЛАГ

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

Анализ гемодинамических показателей свидетельствует об увеличении сердечного индекса (СИ) на 0.5 л/мин/м², а также о снижении давления в легочной артерии (ДЛА) на 8 мм рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 389 дин·с·см⁻⁵.

Системная склеродермия с язвенным поражением конечностей

Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и язвенным поражением конечностей (в стадии обострения или в случаях, когда язвенное поражение отмечали в течение последнего года) показали, что применение бозентана сопровождается достоверным уменьшением числа новых язвенных поражений конечностей по сравнению с плацебо в течение всего периода лечения.

В исследовании продолжительностью 16 недель у больных, получающих бозентан, в среднем отмечено 1.4 случая возникновения новых язвенных поражений, а у получающих плацебо – 2.7 случая ($p=0.0042$). В другом исследовании, продолжительностью 24 недели, новые язвенные поражения конечностей отмечены в 1.9 и 2.7 случаях, соответственно ($p=0.0351$). Влияние бозентана на скорость заживления язвенных поражений не установлено.

Фармакокинетика

Фармакокинетику бозентана подробно изучали в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Данные по изучению фармакокинетики у ограниченного числа больных с ЛАГ свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана у больных в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема препарата. После в/в введения бозентана объем его распределения и клиренс снижаются с увеличением дозы и повышаются – со временем. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высокой дозы бозентана увеличение C_{max} в плазме крови и AUC по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

Всасывание

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

препарата внутрь.

Распределение

Бозентан в высокой степени (более 98%) связывается с белками плазмы крови, в основном, с альбумином. Бозентан не проникает в эритроциты. После однократного в/в введения в дозе 250 мг V_d составляет 18 л.

Метаболизм и выведение

После однократного в/в введения в дозе 250 мг клиренс – 8.2 л/ч. $T_{1/2}$ – 5.4 ч.

При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно и составляет 50-65% от концентрации при однократном применении. Вероятно, снижение концентрации бозентана обусловлено аутоиндукцией ферментов печени. Равновесное состояние достигается в течение 3-5 дней.

Бозентан выводится через кишечник с желчью после завершения метаболизма в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками.

В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, но только один из них обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит преимущественно выводится с желчью. У взрослых больных концентрация активного метаболита в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев. У больных с признаками холестаза системное воздействие этого метаболита может возрастать.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. In vitro бозентан подавляет активность BSEP (насос экспорта солей желчных кислот) в культурах гепатоцитов. В исследованиях in vitro показано, что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Дети старше 2 лет

Фармакокинетические параметры при однократном и многократном применении бозентана в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, изучали у детей с ЛАГ, дозу препарата подбирали на основании массы тела пациентов (AC-052-356 [BREATHE-3]). Воздействие бозентана снижалось со временем по характерной для бозентана кривой, обусловленной способностью бозентана к аутоиндукции. Средние значения AUC (CV%) у детей, получающих бозентан 2 раза/сут в дозах 31.25 мг, 62.5 мг и 125 мг составляют 3.496 нгхч/мл (49%), 5.428 нгхч/мл (79%) и 6.124 нгхч/мл (27%), соответственно, и были ниже, чем значения 8.149 нгхч/мл (47%) у взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали 125 мг бозентана. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составила 43%, 67% и 75%, от соответствующих показателей у взрослых.

Нарушение функции печени

У больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не отмечено существенных изменений показателей фармакокинетики бозентана. По сравнению со здоровыми добровольцами у больных с легкими нарушениями функции печени значения AUC бозентана в равновесном состоянии выше на 9%, а активного метаболита Ro 48-5033 – на 33%. У больных с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, AUC бозентана в равновесном состоянии оказалось в 4.7 раз выше, а активного метаболита Ro 48-5033 – в 12.4 раза выше, чем у больных ЛАГ с сохранной функцией почек.

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

Пью).

Нарушение функции почек

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 15-30 мл/мин) концентрация в плазме крови бозентана снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Применение бозентана у больных, которым проводится гемодиализ, не изучено. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови, значительного выведения бозентана из сосудистого русла во время гемодиализа не ожидается.

Показания препарата Траклир®

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3 лет, включая:

- первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию;
- вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;
- ЛАГ, ассоциированную с врожденными пороками сердца и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

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

Режим дозирования

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь утром и вечером, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая водой.

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

Применение у взрослых

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

У части больных при неэффективности применения препарата Траклир® при приеме дозы 125 мг 2 раза/сут, возможно некоторое повышение толерантности к физической нагрузке при увеличении дозы до 250 мг 2 раза/сут. Необходимо внимательно оценить соотношение польза/риск, учитывая негативное дозозависимое влияние препарата на печень.

Прекращение терапии

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

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

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

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

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

Применение в особых группах больных

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

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

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

У больных старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

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

Легочная артериальная гипертензия

У детей с ЛАГ старше 3 лет, а также у пациентов с низкой массой тела (менее 40 кг), препарат Траклир® применяется в дозах, исходя из расчета массы тела ребенка/пациента:

Масса тела	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
от 10 до 20 кг	1 раз/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)
от 20 до 40 кг	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 62.5 мг
более 40 кг	2 раза/сут 62.5 мг	2 раза/сут 125 мг

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

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

Данные о применении препарата у пациентов с массой тела до 40 кг

ограничены. Для подбора дозы у таких больных, пожалуйста, используйте информацию, указанную в таблице подбора дозы у детей с ЛАГ.

Побочное действие

В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 больных получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг и 1838 больных получали плацебо.

Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель.

Наиболее часто (у 1% и более получающих бозентан и у 0.5% получающих плацебо) отмечали головную боль (11.5% против 9.8%), отеки нижних конечностей и/или задержка жидкости (13.2% против 10.9%), повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10.9% против 4.6%) и анемия/снижение гемоглобина (9.9% против 4.9%). Применение бозентана ассоциируется с дозозависимым повышением активности печеночных трансаминаз и снижением гемоглобина.

Побочные реакции в 20 плацебо-контролируемых исследованиях бозентана в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$). Побочные реакции, сообщения о которых получены на постмаркетинговом этапе применения препарата, включены с частотой встречаемости, указанной в ходе 20 плацебо-контролируемых исследований, и отмечены **курсивом**.

Категории частоты не учитывают такие факторы, как продолжительность применения бозентана, данные анамнеза, исходные клинические данные. В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности. Клинически значимых различий по побочным реакциям, указанным в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям, не отмечено.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, снижение гемоглобина; частота неизвестна – **анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфузии**; нечасто – **тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения**.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и сыпь)²; **анафилактический и/или ангионевротический отек**.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль³.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – **обморок⁴, ощущение сердцебиения⁴**, приливы крови к коже лица, **снижение АД⁴**.

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

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

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

¹ – Частота не может быть оценена по имеющимся данным.

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

³ – Головную боль отмечали 11.5% больных, которые получали бозентан и 9.8% – плацебо.

⁴ – Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

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

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при длительном применении препарата Траклир[®] у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих многочисленные лекарственные препараты. Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени.

Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир®.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (AC-052-356[BREATH-3])

Профиль безопасности применения бозентана у детей (BREATH-3: n=19, бозентан 2 мг/кг 2 раза/сут в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в опорных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали приливы крови к коже лица (21%), головную боль и повышение активности печеночных трансаминаз (16% для каждой побочной реакции).

Изменения лабораторных показателей

Изменение активности печеночных трансаминаз

В клинической программе дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно, как правило, бессимптомно. В постмаркетинговый период были получены сообщения о редких случаях развития у больных цирроза печени и недостаточности функции печени.

Механизм возникновения указанных выше побочных реакций неясен. Активность печеночных трансаминаз может спонтанно снижаться при продолжении лечения без изменения дозы препарата Траклир® или после ее снижения, тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться.

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

Гемоглобин

Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8% больных, получающих бозентан и у 3.9% – плацебо.

Противопоказания к применению

- нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- исходное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) более чем в 3 раза от ВГН;
- одновременный прием циклоспорина А;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма);
- повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата.

С осторожностью

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

Не установлено влияния препарата Траклир® на заживление существующих дигитальных язв.

Применение при беременности и кормлении грудью

В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и фетотоксическое действие). Клинических исследований по применению препарата у женщин при беременности не проводили. Возможный риск применения препарата Траклир® во время беременности не изучен. Применение препарата Траклир® при беременности

противопоказано.

Перед началом лечения препаратом Траклир® у **женщин репродуктивного возраста** следует подтвердить отсутствие беременности, врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациентам следует начать применение надежных методов контрацепции. Пациенты и врачи, которые назначают лечение, должны учитывать, что вследствие фармакокинетического взаимодействия, препарат Траклир® может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем или имплантатов), как единственный; им необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции. Если имеются сомнения в отношении используемого метода контрацепции, для индивидуального подбора надежного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

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

Применение при нарушениях функции печени

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

Применение при нарушениях функции

почек

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

Применение у детей

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

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

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

Применение у пожилых пациентов

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

Особые указания

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ, связанной с приемом препарата Траклир[®], носит дозозависимый характер. Изменения активности печеночных трансаминаз обычно происходят в течение первых 26 недель терапии, но могут возникать и в более поздние сроки. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном применении с препаратом Траклир[®] лекарственных средств, подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

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

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ/АЛТ в 3-5 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу препарата Траклир® или отменить препарат; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 5-8 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир®; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 8 раз выше

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® исключается.

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

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир® можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный

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

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир® ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях связанное с применением бозентана снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется контроль данного показателя перед началом терапии препаратом Траклир®, через 1 и 3 месяца терапии и в последующем – 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование пациентов с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

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

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

Необходимо информировать пациенток о том, что вследствие

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

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В исследовании AC-052-402 изучали влияние на сперматогенез препарата Траклир® при приеме в дозе 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, а затем – 125 мг/сут в течение 5 месяцев. В исследование были включены 25 взрослых мужчин с ЛАГ III и IV ФК при исходно неизменной спермограмме; проводили анализ данных, полученных у 23 пациентов, двое пациентов были исключены в связи с побочными эффектами, не имеющими отношения к изменению сперматогенеза. У большинства больных (n=22) спустя 6 месяцев лечения общее количество спермы наблюдалось в пределах нормальных значений, не установлено изменений морфологии, подвижности сперматозоидов, изменений гормонального статуса. Только у одного пациента в спермограмме отмечены признаки олигоспермии через 3 месяца лечения препаратом Траклир®, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 недель. Через 2 месяца после отмены препарата Траклир® общее количество спермы у этого больного вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у больных. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к

которым относится препарат Траклир[®], на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований препарата.

Веноокклюзионная болезнь легких

Следует учитывать возможность сопутствующего веноокклюзионного заболевания, если на фоне приема препарата Траклир[®] у больных с ЛАГ появляются признаки отека легких.

Задержка жидкости и ухудшение течения ЛАГ

Периферические отеки – один из клинических симптомов ЛАГ, в то же время при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов ухудшение ЛАГ наблюдается часто. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых по показаниям ЛАГ и дигитальных язв, периферические отеки и задержка жидкости в организме были отмечены у 13.2% пациентов, получающих бозентан и у 10.9% – плацебо. Кроме того, в постмаркетинговый период получены многочисленные сообщения о задержке жидкости в организме у пациентов в течение первых недель применения препарата Траклир[®]. В связи с этим, пациентам назначают прием диуретиков, проводят контроль потребления жидкости и диуреза, при ухудшении течения сердечной недостаточности необходима госпитализация. Если отмечается клинически выраженная задержка жидкости в организме, независимо от того, сопровождается она увеличением массы тела или нет, следует провести обследование для уточнения причины задержки жидкости в организме (применение препарата Траклир[®] или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Траклир[®] или его отмены.

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Данные о применении препарата Траклир[®] у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничены.

Результаты изучения взаимодействия при совместном применении бозентана и комбинации лопинавир+ритонавир у здоровых добровольцев показали, что

концентрация бозентана увеличивается, достигая максимальных значений в течение 4 дней. Необходим контроль переносимости терапии препаратом Траклир® у пациентов, получающих ритонавир в комбинации с протеазными ингибиторами повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Траклир® и антиретровирусных препаратов возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и показатели клинического анализа крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов цитохрома P450 (CYP), активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

ЛАГ в результате тяжелой хронической обструктивной болезни легких

Эффективность и безопасность применения бозентана изучали в поисковом 12-недельном исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате тяжелой ХОБЛ (стадия 3 по международной классификации GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ)). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости минутной вентиляции легких и снижении сатурации кислорода; из побочных эффектов наиболее часто отмечена одышка, выраженность которой уменьшалась при отмене бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

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

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

Рифампицин: одновременное применение препарата Траклир® и рифампицина не рекомендуется.

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Передозировка

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

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

Лекарственное взаимодействие

Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP450 и его

изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование изофермента CYP3A4 повышает концентрацию в плазме крови бозентана (см. кетоконазол). Влияние ингибирования изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с флуконазолом, который в основном оказывает ингибирующее воздействие на изофермент CYP2C9 и лишь незначительное – на изофермент CYP3A4, может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (такого, как вориконазол).

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

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир® и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в монотерапии. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в монотерапии. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом снижается почти на 50%.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с препаратом

Траклир® в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с циклоспорином. Концентрация в плазме крови такролимуса и сиролимуса может снижаться при совместном применении с препаратом Траклир®. В связи с этим, Траклир® не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости применения данной комбинации обязателен контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови.

Глибенкламид: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут, в течение 5 дней снижается концентрация глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40%, что может сопровождаться значительным снижением гипогликемического эффекта глибенкламида. Концентрация бозентана в плазме крови также снижается на 29%. Кроме того, у пациентов, получающих сопутствующее лечение, возрастает риск повышения активности печеночных трансаминаз. Оба активных вещества, глибенкламид и бозентан, оказывают ингибирующее воздействие на насос транспорта солей желчных кислот, за счет чего можно объяснить повышение активности печеночных трансаминаз. В связи с указанным, Траклир® не следует применять одновременно с глибенкламидом. Нет данных о возможном лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонилмочевины.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и перорального контрацептива для однократного приема – комбинированного препарата, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, отмечалось снижение AUC для его компонентов на 14% и 31% соответственно. У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56% и 66% соответственно. Таким образом, гормональная контрацепция не может считаться достаточно эффективной, независимо от пути введения препарата – внутрь, инъекционно, трансдермально или в виде имплантатов.

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с препаратом Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 6 дней снижается

концентрация S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 29% и 38%, соответственно. Опыт одновременного применения препарата Траклир® и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клинически изменениями МНО и дозы варфарина (на момент окончания исследования по сравнению с исходными значениями). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина во время исследования в связи с изменениями МНО или в связи с побочным действием не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Траклир®, однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Траклир® и на этапах увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении в течение 5 дней 125 мг препарата Траклир® 2 раза/сут снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активной формы бета-гидроксикислоты в плазме крови на 34% и 46% соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и препарата Траклир® рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

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

Повышение концентрации бозентана в плазме крови предполагается также при одновременном применении *итраконазола* и *ритонавира*, несмотря на отсутствие подтверждения в исследованиях *in vivo*. Тем не менее, при комбинации бозентана с ингибитором CYP3A4, у пациентов со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C9 существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может увеличивать частоту и выраженность побочных эффектов препарата.

Рифампицин: при одновременном применении у здоровых добровольцев в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и рифампицина, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов – на 90%. Вследствие этого возможно значимое снижение эффекта препарата Траклир® при совместном применении с рифампицином. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, а также препаратами, в состав которых входит зверобой продырявленный, недостаточно, тем не менее, с большой долей вероятности при их совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Траклир®.

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

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%. Изменения концентраций веществ в плазме не имеют клинической значимости, коррекции доз препаратов не требуется.

Дигоксин, нимодипин, лозартан: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови AUC, C_{max} и C_{min} на 12%, 9% и 23% соответственно. Механизм этого взаимодействия, возможно, связан с влиянием на гликопротеин P. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

Одновременное применение нимодипина или лозартана не оказывает влияния на экспозицию бозентана.

Лопинавир/ритонавир (и другие протеазные ингибиторы повышенной активности): при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и комбинации лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза/сут в течение 9.5 дней у здоровых добровольцев минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови на 9-й день оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента СУР3А4 и транспортного белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, тем самым, снижает клиренс бозентана, и вероятно, таким образом можно объяснить механизм данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих Траклир® и препараты, содержащие лопинавир+ритонавир или другие протеазные ингибиторы повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Траклир®. При совместном применении с препаратом Траклир® в течение 9.5 дней, концентрации лопинавира и ритонавира снижаются до клинически незначимого уровня (примерно на 14% и 17% соответственно). Необходим контроль эффективности проводимой терапии ВИЧ. Предполагается, что другие протеазные ингибиторы повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие протеазные ингибиторы повышенной активности: в связи с отсутствием данных, не могут быть даны специфические рекомендации по применению бозентана с другими лекарственными средствами данной группы. В связи с выраженным токсическим влиянием на печень невирапина, который также может усилить неблагоприятное воздействие на печень бозентана, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

Условия хранения препарата Траклир®

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

Срок годности препарата Траклир®

Срок годности – 5 лет.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.