

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Апбрави**

**Регистрационный номер:** ЛП-007284

**Торговое наименование:** Апбрави

**Международное непатентованное наименование:** селексипаг

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

**Состав**

1 таблетка 400 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 0,4 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид красный, воск карнаубский.

1 таблетка 600 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 0,6 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид чёрный, воск карнаубский.

1 таблетка 1000 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 1,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид жёлтый, воск карнаубский.

1 таблетка 1200 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 1,2 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид чёрный, воск карнаубский.

1 таблетка 1400 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 1,4 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид жёлтый, воск карнаубский.

1 таблетка 1600 мкг содержит:

Ядро:

*Действующее вещество:* селексипаг 1,6 мг.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, крахмал кукурузный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, магния стеарат.

Плёночная оболочка: гипромеллоза, пропиленгликоль, титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид чёрный, краситель железа оксид жёлтый, воск карнаубский.

## **Описание**

*Таблетки 400 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, красно-коричневого цвета, с тиснением “4” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

*Таблетки 600 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, светло-фиолетового с сероватым оттенком цвета, с тиснением “6” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

*Данная версия инструкции действительна с 20.10.2022*

*Таблетки 1000 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, розовато-оранжевого цвета, с тиснением “10” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

*Таблетки 1200 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, тёмно-фиолетового с сероватым оттенком цвета, с тиснением “12” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

*Таблетки 1400 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, тёмно-жёлтого с коричневатым оттенком цвета, с тиснением “14” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

*Таблетки 1600 мкг:* круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, темно-коричневого цвета, с тиснением “16” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

**Фармакотерапевтическая группа:** Антиагрегантное средство

**Код АТХ:** B01AC27

### **Фармакологические свойства**

#### **Механизм действия**

Селексипаг является селективным агонистом простаглицлиновых (IP) рецепторов, отличным от простаглицлина и его аналогов. Селексипаг гидролизуется карбоксилэстеразами с образованием активного метаболита, активность которого примерно в 37 раз превышает активность селексипага. Селексипаг и его активный метаболит являются высокоафинными агонистами IP рецепторов с высокой чувствительностью к IP рецепторам по сравнению с другими рецепторами простаноидов (EP<sub>1</sub>-EP<sub>4</sub>, DP, FP и TP). Селективность в отношении EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP и TP рецепторов важна, так как эти рецепторы отвечают за сократительную активность в желудочно-кишечном тракте и кровеносных сосудах. Селективность в отношении EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> и DP<sub>1</sub> рецепторов важна, так как эти рецепторы опосредуют иммуносупрессивные эффекты.

Стимулирование селексипагом и его активным метаболитом IP рецепторов приводит к вазодилатации, а также антипролиферативному и антифибротическому эффектам. Селексипаг предотвращает ремоделирование сердца и лёгких у крыс с лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и вызывает пропорциональное снижение лёгочного и периферического давления, показывая, что периферическая вазодилатация отражает

фармакодинамическую эффективность в отношении лёгочных сосудов. Селексипаг не вызывает десенсibilизацию IP рецепторов *in vitro* и тахифилаксию у крыс.

### **Фармакодинамика**

#### *Электрофизиология сердца*

В тщательном исследовании влияния на интервал QT у здоровых добровольцев применение повторных доз 800 мкг и 1600 мкг селексипага дважды в день не влияло на сердечную реполяризацию (интервал QT<sub>c</sub>) или проведение (интервалы PR и QRS) и вызывало умеренное повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (плацебо-скорректированное на исходное значение повышение ЧСС составило 6-7 ударов в минуту через 1,5-3 ч после приёма 800 мкг селексипага и 9-10 ударов в минуту через эти же промежутки времени после приёма 1600 мкг селексипага).

#### *Факторы свёртывания крови*

В исследованиях фазы 1 и 2 при применении селексипага наблюдалось незначительное снижение уровня фактора Виллебранда в плазме крови; уровень фактора Виллебранда при этом оставался выше нижней границы нормы.

#### *Лёгочная гемодинамика*

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 2 оценивались гемодинамические переменные после 17 недель лечения у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ), II-III функциональных классов (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при совместном применении с антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). Пациенты, получавшие нарастающие дозы селексипага до индивидуально переносимой дозы (два раза в день с шагом увеличения 200 мкг до 800 мкг два раза в день; N = 33), достигли статистически значимого среднего снижения легочного сосудистого сопротивления на 30,3% (95% доверительный интервал [CI]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) и увеличения сердечного индекса (средняя эффективность лечения) на 0,48 л/мин/м<sup>2</sup> (95% CI: 0,13, 0,83) по сравнению с плацебо (N = 10).

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика селексипага и его активного метаболита в основном изучалась на здоровых добровольцах.

Фармакокинетика селексипага и его активного метаболита, после применения однократной и повторных доз, была пропорциональной в диапазоне доз до 800 мкг для однократной дозы и до 1800 мкг два раза в день для повторных доз. После применения повторных доз равновесные состояния селексипага и активного метаболита достигаются в течение 3 дней.

Кумуляция селексипага или активного метаболита в плазме крови после применения повторных доз не наблюдалась.

У здоровых добровольцев вариабельность степени воздействия (площадь под кривой «концентрация-время», AUC) между индивидуумами в равновесном состоянии составила 43% и 39% для селексипага и активного метаболита, соответственно. Индивидуальная вариабельность AUC составила 24% и 19% для селексипага и активного метаболита, соответственно.

AUC селексипага и его активного метаболита в равновесном состоянии у пациентов с ЛАГ и здоровых добровольцев была сходной. Фармакокинетика селексипага и его активного метаболита у пациентов с ЛАГ не зависела от тяжести заболевания и не изменялась с течением времени.

#### Абсорбция

Селексипаг быстро абсорбируется и гидролизуется карбоксилэстеразами до его активного метаболита. Максимальная концентрация селексипага и его активного метаболита в плазме крови после перорального применения достигается в течение 1-3 ч и 3-4 ч, соответственно. Абсолютная биодоступность селексипага у человека составляет около 49%. Наиболее вероятно, это является следствием эффекта первого прохождения селексипага через печень, так как концентрации активного метаболита в плазме крови являются схожими после перорального и внутривенного введения.

AUC селексипага после приёма однократной дозы 400 мкг во время еды увеличивается на 10% у представителей европеоидной расы и снижается на 15% у представителей японской нации, в то время как степень воздействия активного метаболита снижается на 27% (у представителей европеоидной расы) и 12% (у представителей японской нации). Нежелательные явления наблюдаются чаще при приёме препарата натощак по сравнению с применением во время еды.

#### Распределение

Селексипаг и его активный метаболит в высокой степени связываются с белками плазмы крови (примерно 99% в сумме и в равной степени с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином). Объём распределения селексипага в равновесном состоянии составляет 11,7 л.

### Биотрансформация

Селексипаг гидролизуется в активный метаболит карбоксилэстеразами в печени и в кишечнике. Окислительный метаболизм, катализируемый в основном изоферментом CYP2C8 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4, приводит к образованию гидроксилированных и деалкилированных продуктов. Изоферменты UGT1A3 и UGT2B7 вовлечены в конъюгацию активного метаболита с глюкуроновой кислотой. За исключением активного метаболита, концентрация каждого метаболита в плазме крови не превышает 3% от общего содержания производных препарата. У здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ после перорального приёма AUC активного метаболита в равновесном состоянии примерно в 3-4 раза выше по сравнению с неизмененным препаратом.

### Выведение

Выведение селексипага осуществляется преимущественно через метаболизм со средним конечным периодом полувыведения 0,8-2,5 ч. Период полувыведения активного метаболита составляет 6,2-13,5 ч. Общий клиренс селексипага составляет 17,9 л/ч. Полное выведение наблюдается через 5 дней после приёма препарата и осуществляется преимущественно через кишечник (составляет 93% от принятой дозы) по сравнению с выведением через почки (12%).

### Особые популяции пациентов

Не обнаружено клинически значимого влияния пола, расы, возраста или веса на фармакокинетику селексипага и его активного метаболита у пациентов с ЛАГ.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) наблюдается увеличение AUC селексипага и его активного метаболита в 1,4-1,7 раза.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени лёгкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени AUC селексипага в 2 и 4 раза выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC активного метаболита остаётся практически неизменной у пациентов с нарушением функции печени лёгкой степени и увеличивается в два раза у пациентов с нарушением функции печени средней степени. Только два пациента с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) принимали селексипаг. AUC селексипага и его активного метаболита у данных пациентов была схожей со степенью воздействия у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

На основании данных моделирования исследования предполагается, что AUC в равновесном состоянии у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью), принимающих препарат один раз в день, будет в два раза выше, чем у здоровых добровольцев, принимающих препарат два раза в день. AUC активного метаболита в равновесном состоянии у этих пациентов, принимающих препарат один раз в день, должна быть сходной с AUC у здоровых добровольцев, принимающих препарат два раза в день. Предполагаемая AUC в равновесном состоянии у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) является схожей с пациентами с нарушением функции печени средней степени, принимающими препарат один раз в день.

### **Показания к применению**

Препарат Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения простаноидов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии).

Апбрави эффективен в комбинации с АРЭ или иФДЭ-5, или в составе тройной терапии с АРЭ и иФДЭ-5, или в монотерапии.

Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам
- Тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия
- Инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев
- Декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача
- Тяжёлые нарушения сердечного ритма
- Цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев

- Врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ
- Совместное применение с мощными ингибиторами СYP2C8 (например, гемфиброзилом; см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены)

### **С осторожностью**

У пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Женщины детородного возраста*

Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага (см. раздел «Особые указания»).

#### *Беременность*

Данные о применении препарата Апбрави во время беременности отсутствуют. В исследованиях на животных не отмечены прямые или непрямые неблагоприятные эффекты токсического действия на репродуктивную функцию. Селексипаг и его основной метаболит показали в 20-80 раз более низкий потенциал в отношении рецепторов простациклина *in vitro* для видов животных, используемых при исследовании репродуктивной токсичности, по сравнению с человеческой популяцией. Следовательно, резерв безопасности для потенциальных эффектов, связанных с рецептором простациклина, по влиянию на репродуктивность соответственно ниже, чем для эффектов, не связанных с рецептором простациклина.

Апбрави не рекомендуется применять женщинам во время беременности и женщинам детородного возраста, не использующим методы контрацепции.

#### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно, выделяется ли селексипаг или его метаболиты с грудным молоком у женщин. Поскольку доклинические исследования на крысах показали выделение селексипага или его метаболитов с грудным молоком, нельзя исключить потенциальный риск для ребёнка. Апбрави не должен приниматься в период грудного вскармливания.



### *Фертильность*

Клинические данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют.

В доклинических исследованиях на крысах селекспаг в высоких дозах вызывал кратковременное нарушение менструального цикла, которое не оказывало влияния на фертильность. Значимость этого эффекта для человека неизвестна.

### **Способ применения и дозы**

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером). Для улучшения переносимости рекомендовано принимать Апбрави одновременно с приёмом пищи, а также, в начале каждой фазы титрования дозы, принимать первую повышенную дозу вечером. Не следует делить, крошить или разжёвывать таблетки, таблетки следует запивать водой.

Слабовидящие пациенты должны быть проинструктированы о необходимости обратиться за помощью к другому человеку на время титрования дозы Апбрави.

### *Титрование дозы*

Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг два раза в день до 1600 мкг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Подробная информация о титровании дозы препарата указана в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, с дозировками 200 мкг и 800 мкг.

### *Индивидуальная поддерживающая доза*

Максимальная переносимая доза, достигнутая в процессе титрования, становится поддерживающей дозой и должна приниматься на регулярной основе. Поддерживающая доза принимается два раза в день. Если переносимость терапии с применением данной дозы с течением времени ухудшается, может быть назначено симптоматическое лечение и/или снижение дозы до предыдущего уровня.

### *Прерывание применения или отмена препарата*

В случае пропуска одной дозы, она должна быть принята как можно ранее. Вместе с тем, не следует принимать пропущенную дозу менее чем за 6 ч до приёма следующей дозы. Если лечение было приостановлено на 3 дня и более, приём Апбрави должен быть возобновлен с применением более низкой дозы с последующим титрованием.

Опыт резкой отмены селекспага у пациентов с ЛАГ ограничен. Не наблюдалось случаев резкого возобновления симптомов. Однако, если было принято решение об отмене

Апбрави, отмена должна осуществляться постепенно с последующим назначением альтернативной терапии.

*Корректировка режима дозирования в случае совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP2C8*

При совместном применении Апбрави с умеренным ингибитором изофермента CYP2C8 (например, клопидогрелом, деферазироксом, терифлуноmidом), Апбрави должен приниматься 1 раз в день. В случае, если пациент не может переносить терапию в данной дозе, симптоматическое лечение и/или снижение дозы до предыдущего уровня должно быть рассмотрено. При отмене умеренного ингибитора изофермента CYP2C8 режим дозирования Апбрави должен быть восстановлен до 2 раз в день (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Особые группы пациентов

*Пожилые пациенты (старше 65 лет)*

Коррекция режима дозирования препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Опыт применения Апбрави у пожилых пациентов старше 75 лет ограничен, в связи с чем препарат должен применяться с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел «Особые указания»).

*Нарушение функции печени*

Селексипаг не должен назначаться пациентам с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью, см. раздел «Особые указания»). У пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 200 мкг один раз в день с шагом повышения дозы 200 мкг 1 раз в день с интервалом около 1 недели до возникновения нежелательных реакций, связанных с механизмом действия селексипага, которые не могут переноситься или купироваться соответствующим лечением. Коррекция режима дозирования препарата у пациентов с нарушением функции печени лёгкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) не требуется.

*Нарушение функции почек*

Коррекция режима дозирования препарата у пациентов с нарушением функции почек лёгкой или средней степени не требуется. Не требуется коррекция начальной дозы у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); титрование дозы должно выполняться с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел «Особые указания»).

*Пациенты детского возраста*

Эффективность и безопасность применения селексипага у детей до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Применение селексипага у детей не рекомендовано. Исследования на животных показали повышенный риск кишечной инвагинации, но клиническая значимость этих данных неизвестна.

## **Побочное действие**

### Обзор профиля безопасности

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Большинство данных реакций лёгкой или умеренной интенсивности.

Безопасность селексипага изучалась в длительном плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3, включающем 1156 пациентов с симптоматической ЛАГ. Средняя продолжительность лечения составила 76,4 недель (медиана 70,7 недель) у пациентов, получающих селексипаг, против 71,2 недели (медиана 63,7 недели) у пациентов, получающих плацебо. Экспозиция к селексипагу составила до 4,2 лет.

### Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе применения и установленные во время пострегистрационных исследований селексипага, представлены в таблице ниже. Нежелательные реакции распределены по частоте в каждом классе системы органов (КСО) и перечислены в порядке уменьшения их серьёзности. Частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

<b>Системы органов</b>	<b>Очень часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия* Снижение гемоглобина*	
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности <sup>1</sup>	

Нарушения со стороны эндокринной системы		Гипертиреоз* Снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита Снижение веса	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль*		
Нарушения со стороны сердца			Синусовая тахикардия*
Сосудистые нарушения	Приливы крови к лицу и верхней половине тела*	Артериальная гипотензия*	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Назофарингит (неинфекционной природы)	Заложенность носа	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея* Рвота* Тошнота*	Боль в животе Расстройство пищеварения*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Эритема Крапивница Отёк Квинке <sup>1</sup>	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в челюсти* Миалгия* Артралгия* Боль в конечностях*		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Боль	

\*смотрите подраздел Описание отдельных нежелательных реакций

<sup>1</sup>данные из пострегистрационных исследований; частоты, полученные на основании статистического моделирования данных плацебо-контролируемого клинического исследования Описание отдельных нежелательных реакций

*Фармакологические эффекты, связанные с режимом титрования дозы и режимом поддерживающей терапии*

Нежелательные реакции, связанные с механизмом действия селексипага наблюдались часто, особенно во время индивидуального титрования дозы, и представлены в таблице ниже:

Нежелательные реакции, связанные с аналогами простациклина	Титрование дозы		Поддерживающая терапия	
	Селексипаг	Плацебо	Селексипаг	Плацебо
Головная боль	64%	28%	40%	20%
Диарея	36%	12%	30%	13%
Тошнота	29%	13%	20%	10%
Боль в челюсти	26%	4%	21%	4%
Миалгия	15%	5%	9%	3%
Боль в конечностях	14%	5%	13%	6%
Рвота	14%	4%	8%	6%
Приливы крови к лицу и верхней половине тела	11%	4%	10%	3%
Артралгия	7%	5%	9%	5%

Данные нежелательные реакции обычно являются транзиторными или купируются симптоматическим лечением. 7,5% пациентов в группе селексипага прекратили лечение вследствие нежелательных реакций. Примерная частота серьёзных нежелательных реакций в группе селексипага составила 2,3% и 0,5% в группе плацебо. В клинической практике нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта купировались противодиарейными и противорвотными препаратами, препаратами для устранения тошноты и/или препаратами для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Нежелательные реакции, связанные с болью, наиболее часто купировались анальгетиками (такими как парацетамол).

*Снижение гемоглобина*

В плацебо контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ среднее абсолютное изменение уровня гемоглобина на регулярных визитах, по сравнению с

исходным уровнем, составило от -0,34 до -0,02 г/дл в группе селексиага по сравнению с от -0,05 до 0,25 г/дл в группе плацебо. Снижение уровня гемоглобина, по сравнению с исходным уровнем, ниже 10 г/дл наблюдалось у 8,6% пациентов в группе селексиага и у 5,0% пациентов в группе плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b TRITON у пациентов с впервые диагностированной ЛАГ среднее абсолютное изменение уровня гемоглобина на регулярных визитах, по сравнению с исходным уровнем, составило от -1,77 до -1,26 г/дл в группе тройной терапии (селексиаг, мацитентан, тадалафил) по сравнению с от -1,61 до -1,28 г/дл в группе двойной терапии (плацебо, мацитентан и тадалафил). Снижение уровня гемоглобина, по сравнению с исходным уровнем, ниже 10 г/дл наблюдалось у 19,0% пациентов в группе тройной терапии и у 14,5% пациентов в группе двойной терапии. Об анемии сообщалось очень часто (13,4%) в группе тройной терапии по сравнению с обычной частотой (8,3%) в группе двойной терапии.

#### *Гипертиреоз*

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ гипертиреоз наблюдался у 1,6% пациентов в группе селексиага, в группе плацебо гипертиреоз не наблюдался (см. раздел «Особые указания»). Снижение медианы (до -0,3 МЕ/л по сравнению с медианой исходного уровня на момент включения в исследования 2,5 МЕ/л) ТТГ наблюдалось у пациентов в группе селексиага в большинстве регулярных визитов. В группе плацебо наблюдалось небольшое изменение медианных значений. Не было никаких значительных изменений уровня трийодтиронина или тироксина ни в одной группе.

#### *Повышение ЧСС*

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ транзиторное повышение среднего значения ЧСС на 3-4 уд/мин наблюдается через 2-4 ч после приёма дозы препарата. По данным ЭКГ синусовая тахикардия наблюдалась у 11,3% пациентов в группе селексиага по сравнению с 8,8% пациентов в группе плацебо (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Гипотензия*

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ гипотензия наблюдалась у 5,8% пациентов в группе селексиага и у 3,8% пациентов в группе плацебо. Средние абсолютные изменения систолического давления на регулярных визитах по сравнению с исходными значениями составили от -2,0 до -1,5 мм рт.ст. в группе селексиага и от -1,3 до 0,0 мм рт. ст. в группе плацебо, диастолического давления – от -1,6 до -0,1 мм рт.ст. в группе селексиага и от -1,1 до 0,3 мм рт.ст. в группе плацебо. Снижение

систолического давления ниже 90 мм рт.ст. наблюдалось у 9,7 % пациентов в группе селексипага и 6,7% пациентов в группе плацебо.

#### *Расстройство пищеварения*

В плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b TRITON у пациентов с недавно диагностированной ЛАГ расстройство пищеварения регистрировалось очень часто (16,8%) у пациентов, получавших тройную терапию (селексипаг, мацитентан, тадалафил), по сравнению с обычной частотой (8,3%) у пациентов, получавших двойную терапию (плацебо, мацитентан и тадалафил).

#### Долгосрочная безопасность

Из 1156 пациентов, участвовавших в опорном исследовании, 709 пациентов вступили в длительное открытое исследование-продолжение (330 пациентов из исследования GRIPHON, которые продолжили принимать селексипаг, и 379 пациентов из группы плацебо в исследовании GRIPHON, которые были переключены на прием селексипага). Долгосрочное наблюдение за пациентами, получавшими селексипаг со средней продолжительностью лечения в течение 30,5 месяцев и в течение максимум до 103 месяцев, показало профиль безопасности сходный с тем, который наблюдался в опорном клиническом исследовании, описанном выше.

#### **Передозировка**

Сообщалось об отдельных случаях передозировки при приёме доз до 3200 мкг, следствием которой являлась только лёгкая транзиторная тошнота. В случае передозировки, показана соответствующая поддерживающая терапия. Маловероятно, что диализ будет эффективным по причине высокой связи селексипага и его активного метаболита с белками плазмы крови.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### Влияние других лекарственных средств на селексипаг

Селексипаг гидролизует до его активного метаболита карбоксилэстеразами (см. раздел «Фармакокинетика»). Селексипаг и его активный метаболит подвергаются окислительному метаболизму в основном изоферментом CYP2C8 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4. Конъюгация активного метаболита с глюкуроновой кислотой катализируется изоферментами UGT1A3 и UGT2B7. Селексипаг и его активный метаболит являются субстратами изоферментов OATP1B1 и OATP1B3. Селексипаг является слабым субстратом эффлюксного насоса P-гликопротеина. Активный метаболит селексипага является слабым субстратом белка резистентности рака молочной железы.

Варфарин не оказывает влияния на фармакокинетику селексипага и его активного метаболита.

#### *Ингибиторы изофермента CYP2C8*

Сопутствующее применение 600 мг гемфиброзила, мощного ингибитора изофермента CYP2C8, два раза в день увеличивает AUC селексипага примерно в два раза, в то время как AUC активного метаболита, оказывающего основной фармакологический эффект, увеличивается примерно в 11 раз. Совместное применение Апбрави с мощными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, гемфиброзилом) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Сопутствующее применение селексипага с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг или поддерживающая доза 75 мг/день), умеренным ингибитором изофермента CYP2C8, не оказывает влияния на степень воздействия селексипага, однако повышает степень воздействия его активного метаболита примерно в 2,2 и 2,7 раза после приема нагрузочной и поддерживающей дозы, соответственно. Частота приема Апбрави должна быть сокращена до 1 раза в день в случае совместного применения с умеренными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, клопидогрелом, деферазироксом, терифлуномидом). Частота приема Апбрави должна быть восстановлена до 2 раз в день в случае отмены приема умеренного ингибитора изофермента CYP2C8 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Индукторы изофермента CYP2C8*

Сопутствующее применение 600 мкг рифампицина, индуктора изофермента CYP2C8 (и ферментов группы УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT)), один раз в день не оказывает влияния на AUC селексипага, однако приводит к снижению AUC его активного метаболита в 2 раза. Может потребоваться корректировка дозы селексипага в случае совместного применения с индукторами изофермента CYP2C8 (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином).

#### *Ингибиторы изоферментов UGT1A3 и UGT2B7*

Влияние мощных ингибиторов изоферментов UGT1A3 и UGT2B7 (вальпроевой кислоты, пробенецида, флуконазола) на AUC селексипага и его активного метаболита не изучалось. Следует соблюдать осторожность при совместном применении данных лекарственных препаратов с Апбрави. Нельзя исключить потенциальное фармакокинетическое взаимодействие с мощными ингибиторами изоферментов UGT1A3 и UGT2B7.

#### *Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4*

Сопутствующее применение 400/100 мг лопинавира/ритонавира, мощного ингибитора CYP3A4, два раза в день увеличивает AUC селексипага примерно в два раза, в то время как



AUC его активного метаболита не изменяется. Принимая во внимание то, что фармакологическая активность активного метаболита в 37 раз выше активности селексипага, данное влияние не является клинически значимым. Вследствие того, что мощный ингибитор изофермента CYP3A4 не оказывает влияния на фармакокинетику активного метаболита, показывая, что путь метаболизма с участием изофермента CYP3A4 не является ключевым в выведении активного метаболита, не ожидается влияния индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику активного метаболита.

#### *ЛАГ-специфическая терапия*

Применение селексипага в комбинации с АРЭ и иФДЭ-5 приводит к снижению AUC активного метаболита селексипага на 30%.

#### *Ингибиторы белков-переносчиков (лопинавир/ритонавир)*

Сопутствующее применение 400/100 мг лопинавира/ритонавира, мощного ингибитора транспортного полипептида органических анионов (ОАТР) (ОАТР1В1 и ОАТР1В3) и Р-гликопротеина, два раза в день увеличивает AUC селексипага примерно в два раза, в то время как AUC его активного метаболита не изменяется. Принимая во внимание то, что фармакологический эффект обусловлен в основном активным метаболитом селексипага, данное влияние не является клинически значимым.

#### Влияние селексипага на другие лекарственные средства

Селексипаг и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не ингибируют и не индуцируют ферменты цитохрома P450 и белки-транспортёры.

#### *Антикоагулянты и ингибиторы агрегации тромбоцитов*

Селексипаг является ингибитором агрегации тромбоцитов *in vitro*. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ, повышенный риск кровотечений при приёме селексипага не наблюдается, в том числе, когда препарат принимается совместно с антикоагулянтами или ингибиторами агрегации тромбоцитов. Селексипаг в дозе 400 мкг два раза в день не изменяет AUC S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) после приёма однократной дозы 20 мг варфарина. Фармакодинамический эффект варфарина на международное нормализованное отношение (МНО) не изменялся при совместном применении с селексипагом.

#### *Мидазолам*

В равновесном состоянии после титрования дозы до 1600 мкг дважды в день, не наблюдается клинически значимого изменения AUC мидазолама, субстрата изофермента CYP3A4 в кишечнике и печени, или его метаболита, 1-гидроксимидазолама. Совместное применение селексипага с субстратами изофермента CYP3A4 не требует коррекции дозы.

*Данная версия инструкции действительна с 20.10.2022*

### *Гормональные контрацептивы*

Специальных исследований лекарственного взаимодействия с гормональными контрацептивами не проводилось. Так как селексипаг не оказывает влияния на AUC субстратов изофермента CYP3A4 (мидазолама и R-варфарина) или субстрата изофермента CYP2C9 (S-варфарина), снижения эффективности гормональных контрацептивов при совместном применении с селексипагом не ожидается.

### **Особые указания**

#### Артериальная гипотензия

Селексипаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует тщательно оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшаться вследствие вазодилатирующих эффектов селексипага (например, у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, пациентов с артериальной гипотензией в состоянии покоя, гиповолемией, тяжёлой обструкцией выходного отдела левого желудочка или вегетативной дисфункцией) (см. раздел «Побочное действие»).

#### Гипертиреоз

У некоторых пациентов, получающих Апбрави, наблюдался гипертиреоз. В случае появления признаков и симптомов гипертиреоза рекомендованы соответствующие исследования функции щитовидной железы (см. раздел «Побочное действие»).

#### Веноокклюзионная болезнь лёгких

Сообщалось о случаях отёка лёгких при применении вазодилататоров (в основном производных простациклина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких. Следовательно, в случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави у пациентов с ЛАГ, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких. В случае подтверждения диагноза, лечение Апбрави должно быть прекращено.

#### Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Опыт применения селексипага у пациентов старше 75 лет ограничен, в связи с чем Апбрави должен назначаться с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Нарушение функции печени

Опыт применения селексипага у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствует, в связи с чем Апбрави не показан для лечения данной группы пациентов. AUC селексипага и его активного метаболита увеличивается у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по

классификации Чайлд-Пью; см. раздел «Фармакокинетика»). У пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Нарушение функции почек

Титрование дозы у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) должно проводиться с осторожностью. Опыт применения Апбрави у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствует, в связи с чем Апбрави не должен применяться у данной группы пациентов.

#### Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами**

Апбрави в малой степени влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций селексипага (такие как головная боль или гипотензия, см. раздел «Побочное действие») должны быть приняты во внимание при рассмотрении способности пациента управлять транспортными средствами или механизмами.

### **Форма выпуска**

*Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 400 мкг, 600 мкг, 1000 мкг, 1200 мкг, 1400 мкг, 1600 мкг*

По 10 таблеток в блистере из полиамид/алюминий/ПЭ высокой плотности/ПЭ с осушителем/ ПЭ высокой плотности, запаянном алюминиевой фольгой.

По 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

*Данная версия инструкции действительна с 20.10.2022*

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Экселла ГмбХ и Ко. КГ, Германия  
Нюрнбергер Штрассе 12, 90537 Фойхт, Германия  
*Excella GmbH & Co. KG, Germany*  
*Nuernberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany*

**Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)**

Оллпэк Груп АГ, Швейцария  
Пфеффингерштрассе 45, 4153 Райнах Базель-Ланд, Швейцария  
*Allpack Group AG, Switzerland*  
*Pfeffingerstrasse 45, 4153 Reinach BL, Switzerland*

**Выпускающий контроль качества**

Актелион Фармасьютикалз Лтд., Швейцария  
Гевербештрассе 12, 4123 Альшвиль, Швейцария  
*Actelion Pharmaceuticals Ltd., Switzerland*  
*Gewerbestrasse 12, 4123 Allschwil, Switzerland*

**Держатель (владелец) регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии**

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,  
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.  
Контактные телефоны:  
Тел.: (495) 755-83-57  
Факс: (495) 755-83-58