

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апбрави

Регистрационный номер: ЛП-005577

Торговое наименование: Апбрави

Международное непатентованное наименование: селексипаг

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

1 таблетка 200 мкг содержит:

Ядро:

Действующее вещество: селексипаг 0,2 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 800 мкг содержит:

Ядро:

Действующее вещество: селексипаг 0,8 мг.

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

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

Описание

Таблетки 200 мкг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, светло-жёлтого цвета, с тиснением “2” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

Таблетки 800 мкг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, тёмного серо-зелёного цвета, с тиснением “8” 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 (EP₁-EP₄, DP, FP и TP). Селективность в отношении EP₁, EP₃, FP и TP рецепторов важна, так как эти рецепторы отвечают за сократительную активность в желудочно-кишечном тракте и кровеносных сосудах. Селективность в отношении EP₂, EP₄ и DP₁ 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 десенсибилизацию 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_c) или проведение (интервалы PR и QRS) и вызывало умеренное повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (плацебо скорректированное, 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/м² (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 м²) 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, гемфиброзил; 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 (pСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), 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. Селексиаг 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 селексиаг или его метаболиты с грудным молоком у женщин. Поскольку доклинические исследования на крысах показали выделение селексиага 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 селексиаг 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.

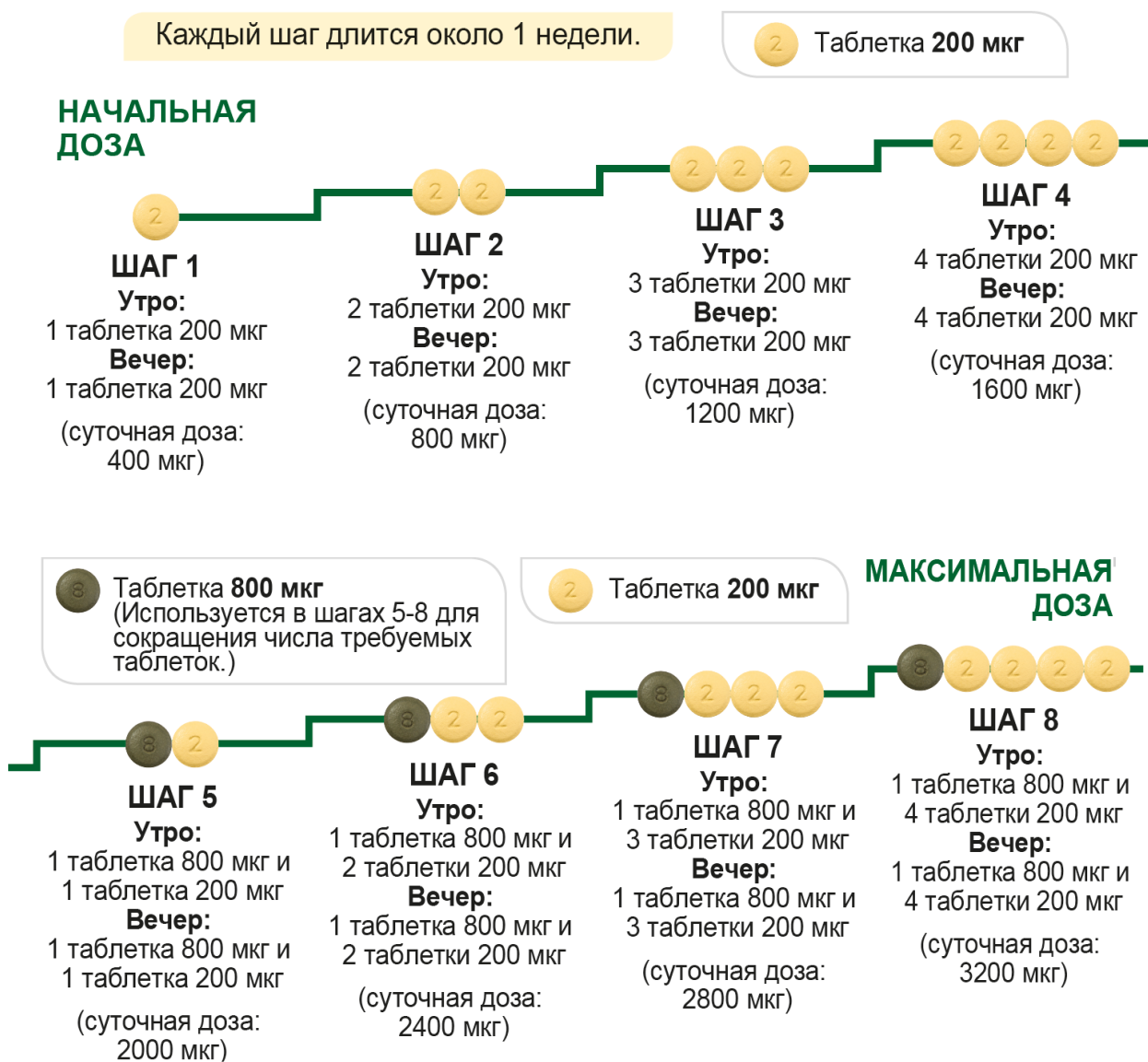
Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером). Для улучшения переносимости рекомендовано принимать Апбрави одновременно с приёмом пищи, а также, в начале каждой фазы титрования дозы, принимать первую повышенную дозу вечером. Не следует делить, крошить или разжёвывать таблетки, таблетки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

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

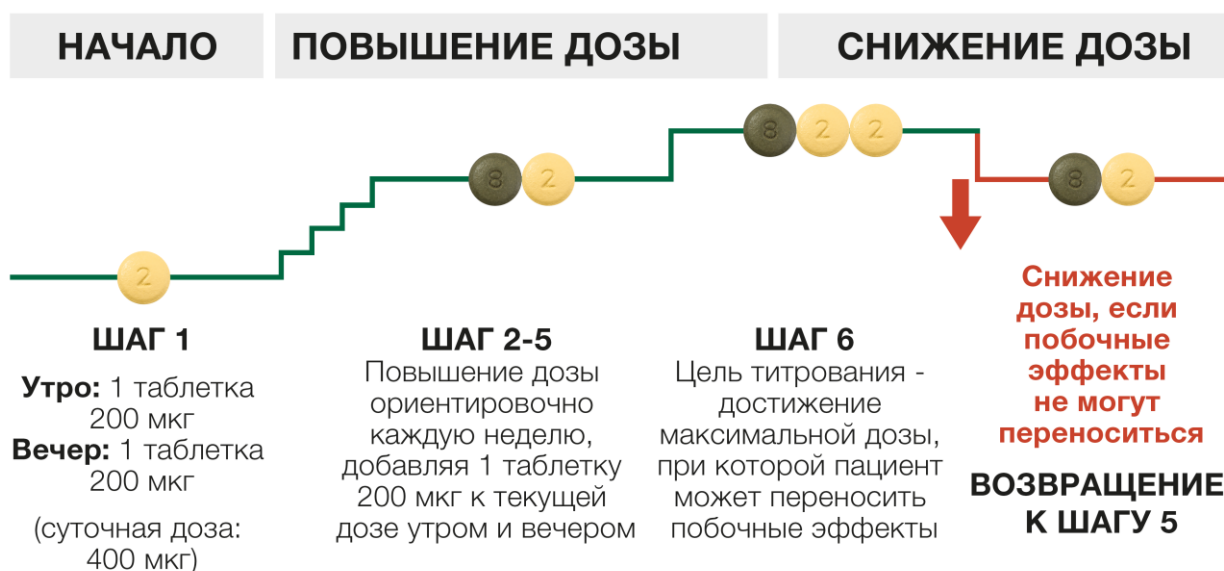
Титрование дозы

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).

Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером.



Во время титрования дозы могут возникать некоторые нежелательные реакции, связанные с механизмом действия селексипага (такие как, головная боль, диарея, тошнота и рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела). Данные нежелательные реакции обычно являются преходящими или купируются симптоматическим лечением (см. раздел «Побочное действие»). Однако, если пациенту назначена доза, которую он не может переносить, она должна быть снижена до предыдущего уровня.



У пациентов, у которых титрование дозы невозможно по причинам, отличным от возникновения нежелательных реакций, обусловленных механизмом действия селексипага, может быть предпринята вторая попытка титрования дозы до достижения индивидуальной максимальной переносимой дозы, не превышающей 1600 мкг два раза в день.

Индивидуальная поддерживающая доза

Максимальная переносимая доза, достигнутая в процессе титрования, должна приниматься на регулярной основе. 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 селексипага 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, клопидогрелем, 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 м²); 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 ($< 1/10000$).

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

¹данные 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:

	Титрование дозы	Поддерживающая терапия
--	-----------------	------------------------

Нежелательные реакции, связанные с аналогами простациклина	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 селексипага 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 селексипага и у 5,0% пациентов в группе плацебо.

В плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b TRITONy 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 (селексипаг, 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 при применении селексипага гипертиреоз наблюдался у 1,6% пациентов в группе селексипага, 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 исследование 2,5 МЕ/л) ТТГ наблюдалось у пациентов в группе селексипага 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 селексипага 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 селексипага 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 селексипага 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 селексипага 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 селексилаг, и 379 пациентов из группы плацебо в исследовании GRIPHON, которые были переключены на прием селексилага). Долгосрочное наблюдение за пациентами, получавшими селексилаг 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 приеме доз до 3200 мкг, следствием которой являлась только легкая транзиторная тошнота. В случае передозировки, показана соответствующая поддерживающая терапия. Маловероятно, что диализ будет эффективным по причине высокой связи селексилага и его активного метаболита с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на селексилаг

Селексилаг гидролизуется до его активного метаболита карбоксилэстеразами (см. раздел «Фармакокинетика»). Селексилаг 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. Селексилаг и его активный метаболит являются субстратами изоферментов OATP1B1 и OATP1B3. Селексилаг является слабым субстратом эффлюксного насоса P-гликопротеина. Активный метаболит селексилага является слабым субстратом белка резистентности рака молочной железы.

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

Ингибиторы изофермента CYP2C8

Сопутствующее применение 600 мг гемфиброзила, мощного ингибитора изофермента CYP2C8, два раза в день увеличивает AUC селексилага 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 клопидогрелем (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, клопидогрелем, 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

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ, применение селексипага в комбинации с АРЭ и иФДЭ-5 приводит к снижению АUC 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 АUC селексипага примерно в два раза, в то время как АUC 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 Р450 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 АUC S-варфарина (субстрат изофермента СYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента СYP3A4) 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 АUC мидазолама, субстрата изофермента СYP3A4 в кишечнике и печени, или его метаболита, 1-гидроксимидазолама. Совместное применение селексипага с субстратами изофермента СYP3A4 не требует коррекции дозы.

Гормональные контрацептивы

Специальных исследований лекарственного взаимодействия с гормональными контрацептивами не проводилось. Так как селексипаг не оказывает влияния на АUC субстратов изофермента СYP3A4 (мидазолама и R-варфарина) или субстрата изофермента СYP2C9 (S-варфарина), снижения эффективности гормональных контрацептивов не ожидается.

Особые указания

Артериальная гипотензия

Селексилаг 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 селексилага (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 селексилага 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 селексилага 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 селексилага 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 ($\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) 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, 200 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.

По 14 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия (упаковка для титрования дозы).

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 800 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.

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 16, 4123 Альшвиль, Швейцария

Actelion Pharmaceuticals Ltd., Switzerland

Gewerbestrasse 16, 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