

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апбрави, 200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 800 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 1000 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 1200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 1400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Апбрави, 1600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: селексипаг.

Апбрави, 200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мкг селексипага.

Апбрави, 400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400 мкг селексипага.

Апбрави, 600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 600 мкг селексипага.

Апбрави, 800 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 800 мкг селексипага.

Апбрави, 1000 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1000 мкг селексипага.

Апбрави, 1200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1200 мкг селексипага.

Апбрави, 1400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1400 мкг селексипага.

Апбрави, 1600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1600 мкг селексипага.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Апбрави, 200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Апбрави, 400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, красно-коричневого цвета, с тиснением “4” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

Апбрави, 600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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.

Апбрави, 800 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, тёмного серо-зелёного цвета, с тиснением “8” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

Апбрави, 1000 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, розовато-оранжевого цвета, с тиснением “10” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

Апбрави, 1200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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.

Апбрави, 1400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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.

Апбрави, 1600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, темно-коричневого цвета, с тиснением “16” на одной стороне, с фаской с двух сторон, без риски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) II-IV функциональных классов (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 антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

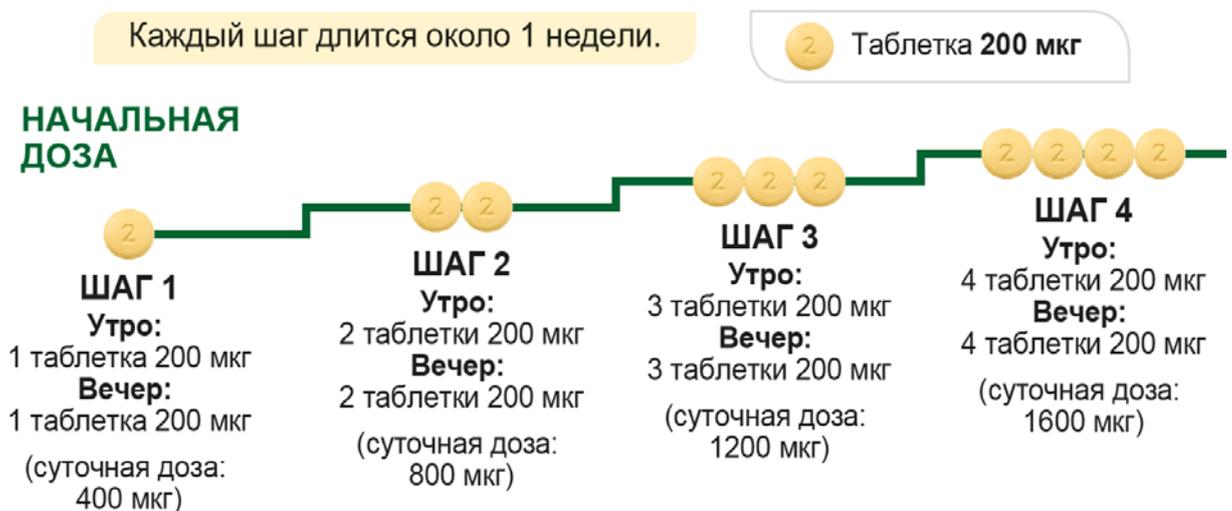
Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

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).

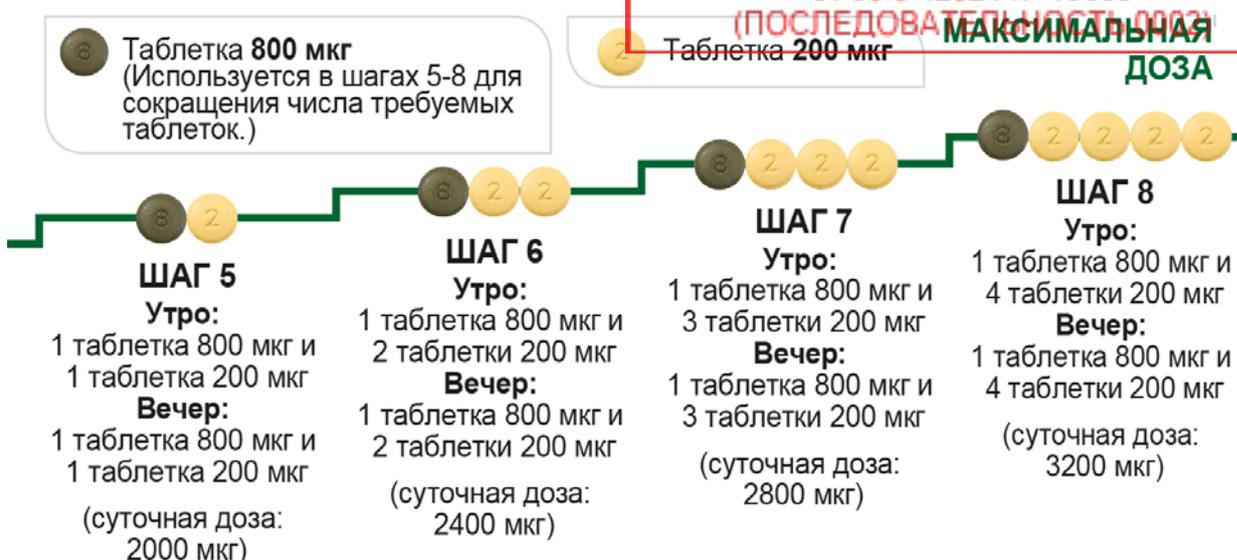
Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером.



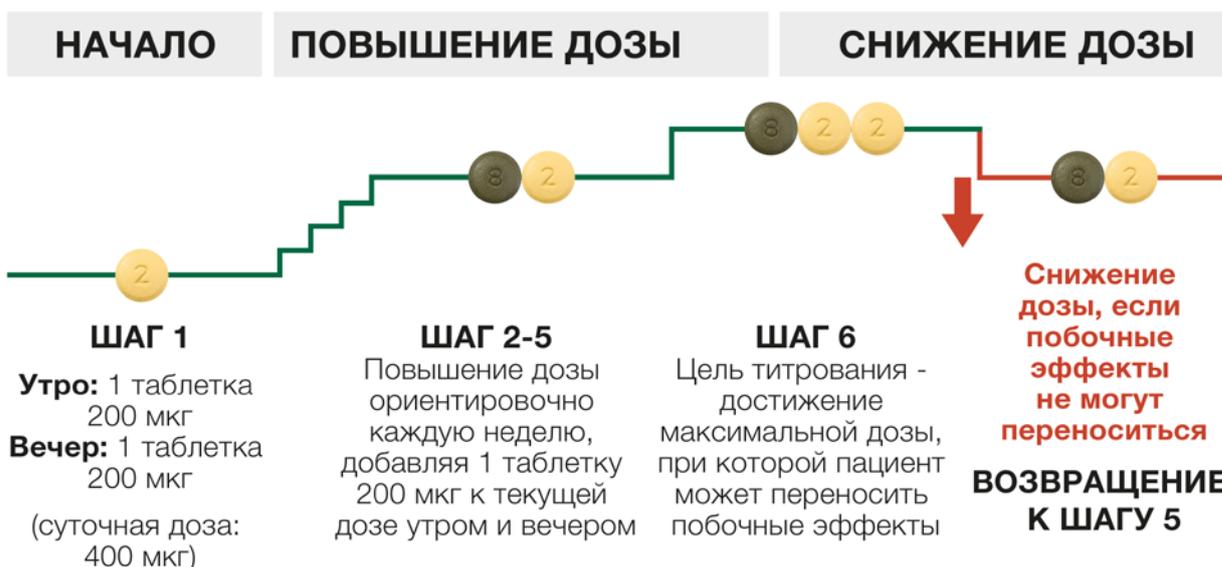
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.07.2024 № 15659

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДОЗ)

МАКСИМАЛЬНАЯ
ДОЗА



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 4.8.). 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.

Пациентам может быть назначена дозировка таблетки 200 мкг, 400 мкг, 600 мкг, 800 мкг, 1000 мкг, 1200 мкг, 1400 мкг и 1600 мкг, подходящая для установленной индивидуальной поддерживающей дозы. Это позволяет принимать одну таблетку утром и одну вечером вместо нескольких таблеток дважды в день.

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, клопидогрелом, деферазироксом, терифлуномидом), 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 4.5.).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Коррекция режима дозирования препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2.). 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 4.4.).

Нарушение функции печени

Селексипаг не должен назначаться пациентам с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью, см. раздел 4.4.). 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 (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²); титрование дозы должно выполняться с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел 4.4.).

Дети

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.

Способ применения

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к селексипагу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 4.5.)
- Беременность и период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Артериальная гипотензия

Селексиаг 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 селексиага (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 4.8.).

Гипертиреоз

У некоторых пациентов, получающих Апбрави, наблюдался гипертиреоз. В случае появления признаков и симптомов гипертиреоза рекомендованы соответствующие исследования функции щитовидной железы (см. раздел 4.8.).

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 селексиага у пациентов старше 75 лет ограничен, в связи с чем Апбрави должен назначаться с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел 4.2.).

Нарушение функции печени

Опыт применения селексиага 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. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) селексиага и его активного метаболита увеличивается у пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью; см. раздел 5.2.). У пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день (см. раздел 4.2.).

Нарушение функции почек

Титрование дозы у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) 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 4.6.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на селексипаг

Селексипаг гидролизуется до его активного метаболита карбоксилэстеразами (см. раздел 5.3.). 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 транспортных полипептидов органических анионов (OATP) 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 4.3.).

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 4.2.).

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 AUC активного метаболита селексипага на 30%.

Ингибиторы белков-переносчиков (лопинавир/ритонавир)

Сопутствующее применение 400/100 мг лопинавира/ритонавира, мощного ингибитора OATP1B1, OATP1B3 и P-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.

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 не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага (см. раздел 4.4.).

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.

Лактация

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 селексипаг в высоких дозах вызывал кратковременное нарушение менструального цикла, которое не оказывало влияния на фертильность. Значимость этого эффекта для человека неизвестна.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 артериальная гипотензия, см. раздел 4.8.) должны быть приняты во внимание при рассмотрении способности пациента управлять транспортными средствами или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе применения и установленные во время пострегистрационных исследований селекспага, представлены в таблице ниже. Нежелательные реакции распределены по частоте в каждом классе системы органов (КСО) и перечислены в порядке уменьшения их серьезности. 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 Диспепсия*	
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:

Нежелательные реакции, связанные с аналогами простаглицлина	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 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 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 (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 4.4.). 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 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 5.1.).

Артериальная гипотензия

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛАГ артериальная 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.

Диспепсия

В плацебо-контролируемом исследовании фазы 3b TRITON у пациентов с недавно диагностированной ЛАГ диспепсия регистрировалась 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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Амангельды Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 78-98-28

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC27

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 десенсбилизацию IP рецепторов *in vitro* и тахифилаксию у крыс.

Фармакодинамические эффекты

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 ФК по классификации ВОЗ, при

совместном применении с АРЭ и/или иФДЭ. 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 (ЛСС) на 30,3% (95% доверительный интервал [ДИ]: -44,7%, -12,2%; p = 0,0045) и увеличения сердечного индекса (средняя эффективность лечения) на 0,48 л/мин/м² (95% ДИ: 0,13, 0,83) по сравнению с плацебо (N = 10).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с ЛАГ

Влияние селексипага на прогрессирование ЛАГ было продемонстрировано в многоцентровом, долгосрочном (максимальная продолжительность экспозиции примерно 4,2 года), двойном слепом, плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании 3 фазы (GRIPHON), управляемом исходами, у 1156 пациентов с симптоматической ЛАГ (ВОЗ ФК I – IV). Пациенты были случайным образом распределены в группу плацебо (N = 582) или селексипага (N = 574) с кратностью приема два раза в день. Дозу препарата увеличивали с интервалом около 1 недели с шагом 200 мкг два раза в день, до достижения индивидуальной поддерживающей дозы (200–1600 мкг два раза в день).

Первичной конечной точкой исследования являлось время до первого явления, связанного с проявлением заболевания или летального исхода, наступившего до окончания лечения. Такие явления включали: смерть (все причины); госпитализацию по поводу ЛАГ; прогрессирование ЛАГ, приводящее к необходимости трансплантации легких или баллонной предсердной септостомии; начало парентерального введения простаноидов, хроническую кислородотерапию; другие явления, связанные с прогрессированием заболевания (у пациентов с ЛАГ II или III ФК по классификации ВОЗ на исходном уровне), подтвержденные уменьшением расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) относительно исходного уровня ($\geq 15\%$) и ухудшением ФК ВОЗ или (у пациентов с ЛАГ III или IV ФК по классификации ВОЗ на исходном уровне) снижением расстояния в Т6МХ относительно исходного уровня ($\geq 15\%$) и необходимостью дополнительной ЛАГ-специфической терапии.

Все явления были подтверждены независимой экспертной комиссией, не знавшей распределения в группы лечения.

Средний возраст составлял 48,1 года (от 18 до 80 лет), большинство испытуемых были европеоидной расы (65,0%) и женского пола (79,8%). 17,9% пациентов были 65 лет и старше

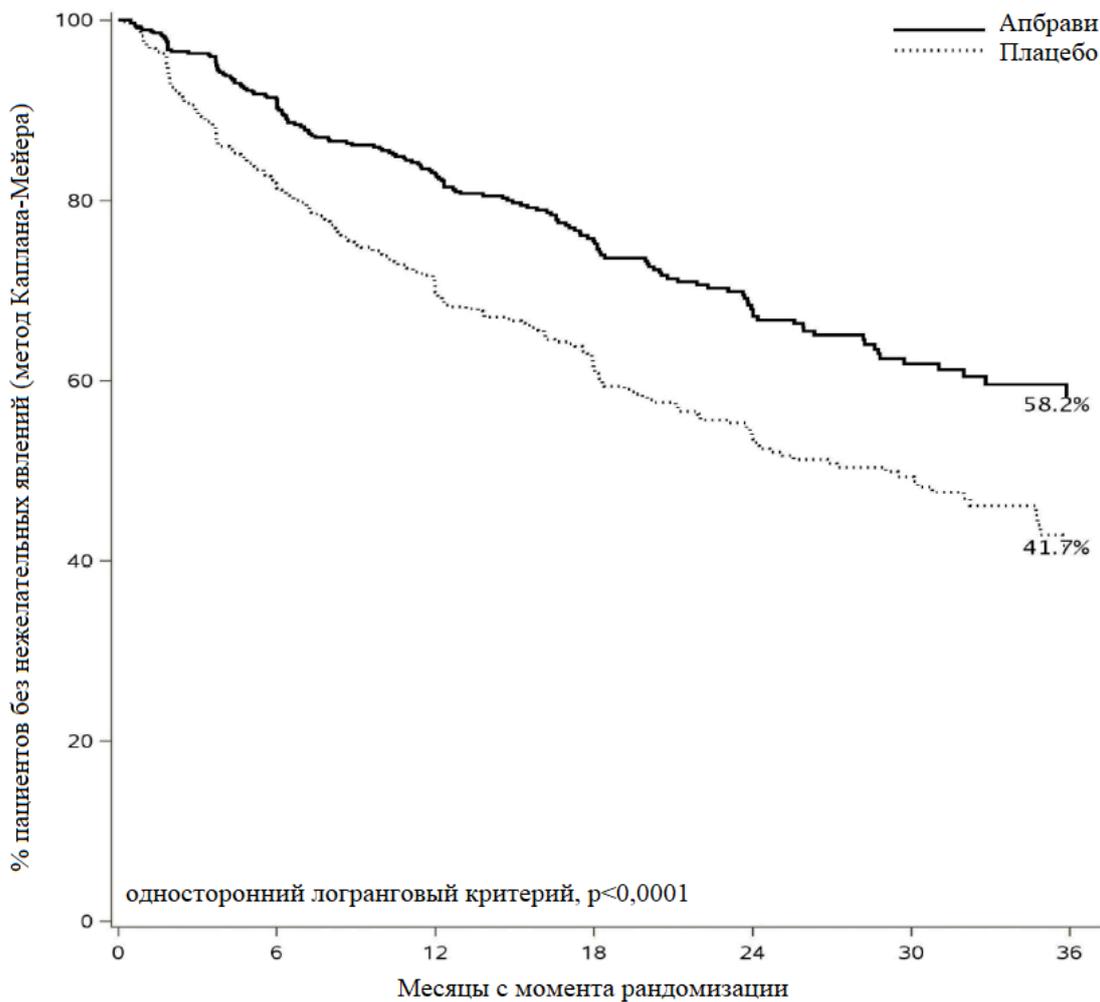
и 1,1% пациентов были 75 лет и старше. Приблизительно 1%, 46%, 53% и 1% пациентов на исходном уровне имели ЛАГ ФК I, II, III и IV по классификации ВОЗ соответственно.

Идиопатическая или наследственная ЛАГ была наиболее распространенной этиологией в исследуемой популяции (58%), далее по распространенности следовали ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани (29%), ЛАГ, ассоциированная с простым врожденным пороком сердца (10%) и ЛАГ, ассоциированная с другой этиологией (лекарственные средства и токсины (2%) и ВИЧ-инфекция (1%)).

В начале исследования большинство включенных пациентов (80%) получали ЛАГ-специфическую терапию в стабильной дозе, либо АРЭ (15%), либо иФДЭ-5 (32%), либо АРЭ и иФДЭ-5 (33%).

Общая средняя длительность двойного слепого лечения составила 63,7 недели для пациентов группы плацебо и 70,7 недели для пациентов группы селексипага. 23% пациентов в группе селексипага достигли поддерживающих доз в диапазоне 200–400 мкг, 31% пациентов – в диапазоне 600–1000 мкг и 43% пациентов – в диапазоне 1200–1600 мкг. Лечение селексипагом в дозах 200–1600 мкг два раза в день привело к снижению на 40% (отношение рисков (ОР) 0,60; 99% ДИ: 0,46, 0,78; односторонний логранговый критерий $p < 0,0001$) частоты возникновения явлений, связанных с прогрессированием заболевания или летальным исходом, в течение периода лечения и до 7 дней после последней дозы препарата по сравнению с плацебо (см. рисунок ниже). Эффективность селексипага в первую очередь относится к уменьшению случаев госпитализации по поводу ЛАГ и уменьшением частоты других явлений, ассоциированных с прогрессированием заболевания (см. таблицу ниже).

Анализ по методу Каплана-Мейера времени до первого явления, связанного с прогрессирующим заболеванием или летальным исходом



Пациенты (группа Апбравн)

с повышенным риском | 574 | 455 | 361 | 246 | 171 | 101 | 40

Пациенты (группа Плацебо)

с повышенным риском | 582 | 433 | 347 | 220 | 149 | 88 | 28

Резюме исходов

Конечные точки и статистика	Пациенты с явлением		Сравнение методов лечения: селексипаг по сравнению с плацебо			
	Плацебо (N=582)	Селексипаг (N=574)	Абсолютное снижение риска	Относительное снижение риска (99% ДИ)	ОР (99% ДИ)	р-значение
Явление, связанное с прогрессирующим заболеванием или	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001

летальным исходом ^a						
Госпитализация по поводу ЛАГ ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Прогрессирование заболевания ^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Начало внутривенного/ подкожного введения простаноидов или оксигенотерапии ^{b,с} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Смерть до окончания лечения + 7 дней ^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Смерть до закрытия исследования ^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

^a % пациентов с явлениями в течение 36 месяцев = $100 \times (1 - \text{оценка Каплана-Мейера})$;
отношение рисков оценивалось с использованием модели пропорциональных рисков
Кокса; р-значение (нестратифицированный односторонний логранговый критерий)

^b % пациентов с явлением в составе первичной конечной точки до окончания лечения + 7
дней; отношение рисков оценивается с использованием метода Аалена-Йохансена;
двустороннее значение р с использованием критерия Грея

^c Включает «Необходимость трансплантации легкого или предсердной септостомии» (1
пациент в группе селексипага и 2 в группе плацебо)

^d % пациентов с явлением до окончания лечения + 7 дней или вплоть до закрытия
исследования; отношение рисков оценивается с модели пропорциональных рисков Кокса;
р-значение (нестратифицированный односторонний логранговый критерий).

Численное увеличение смертности в период до конца лечения + 7 дней, но не до закрытия исследования было впоследствии изучено с помощью математического моделирования, показавшего, что дисбаланс в смертности согласуется с предположением о нейтральном влиянии на риск развития летального исхода в связи с ЛАГ и снижение частоты нефатальных явлений.

Наблюдаемое влияние селексипага на первичную конечную точку по отношению к плацебо было постоянным, независимо от индивидуальной поддерживающей дозы, как показывают значения отношения рисков для трех предварительно определенных категорий (0,60 для 200–400 мкг два раза в день, 0,53 для 600–1000 мкг два раза в день и 0,64 для 1200–1600 мкг два раза в день), что соответствовало общему эффекту лечения (0,60).

Эффективность селексипага по первичной конечной точке была одинаковой для всех подгрупп, стратифицированных по возрасту, полу, расе, этиологии заболевания, географическому региону, ФК ВОЗ, а также независимо от того, использовался он в качестве монотерапии или в сочетании с АРЭ или ингибиторами ФДЭ-5, или в тройной комбинации в сочетании с АРЭ и иФДЭ-5.

Время до смерти, ассоциированной с ЛАГ, или госпитализации по поводу ЛАГ оценивались как вторичная конечная точка. Риск развития явления для этой конечной точки был снижен на 30% у пациентов, получавших селексипаг, по сравнению с плацебо (ОР 0,70, 99% ДИ: 0,50, 0,98; $p = 0,0031$ (односторонний логранговый критерий)). Доли пациентов с явлением в течение 36 месяцев исследования составили 28,9% и 41,3% в группах селексипага и плацебо соответственно, снижение абсолютного риска, таким образом, составило 12,4%.

Количество пациентов, у которых первым явлением был летальный исход в результате ЛАГ или госпитализации по поводу ЛАГ, зарегистрированные до конца лечения, составило 102 человека (17,8%) в группе селексипага и 137 (23,5%) в группе плацебо. Смерть от ЛАГ как компонент конечной точки отмечалась у 16 (2,8%) пациентов в группе селексипага и у 14 (2,4%) пациентов в группе плацебо. Госпитализация по поводу ЛАГ зарегистрирована у 86 (15,0%) пациентов в группе селексипага и у 123 (21,1%) пациентов, получавших плацебо. Селексипаг снизил риск госпитализации по поводу ЛАГ в составе первичной конечной точки по сравнению с плацебо (ОР 0,67, 99% ДИ: 0,46, 0,98; $p = 0,04$, односторонний логранговый критерий).

Общее количество смертей от всех причин до закрытия исследования составило 100 (17,4%) в группе селексипага и 105 (18,0%) в группе плацебо (ОР 0,97, 99% ДИ: 0,68, 1,39). Количество смертей из-за ЛАГ до закрытия исследования составило 70 (12,2%) в группе селексипага и 83 (14,3%) в группе плацебо.

Симптоматические конечные точки

Способность переносить физическую нагрузку оценивалась как вторичная конечная точка. Среднее значение расстояния в Т6МХ в начале исследования составляло 376 м (диапазон: 90-482 м) и 369 м (диапазон: 50-515 м) у пациентов, получавших селексипаг и плацебо, соответственно. К 26 неделе лечение селексипагом привело к плацебо-скорректированному медианному изменению расстояния в Т6МХ, измеренному при остаточной концентрации препарата в крови (то есть приблизительно через 12 ч после введения дозы), на 12 м (99% ДИ: 1, 24 м; одностороннее значение $p = 0,0027$), у пациентов без сопутствующей ЛАГ-специфической терапии эффект лечения с поправкой на плацебо, измеренный при остаточной концентрации препарата в организме, составил 34 м (ДИ 99%: 10, 63 м).

Качество жизни оценивалось в подгруппе пациентов в исследовании GRIPHON с использованием Кембриджского опросника исходов легочной гипертензии (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review, CAMPHOR). Не выявлено достоверного эффекта лечения относительно исходных значений на 26 неделе исследования.

Долгосрочные данные ЛАГ

Пациенты, включенные в опорное исследование (GRIPHON), имели право участвовать в долгосрочном открытом расширенном исследовании. В общей сложности 574 пациента получали селексипаг в исследовании GRIPHON; из них 330 пациентов продолжали лечение селексипагом в открытом расширенном исследовании. Медиана продолжительности наблюдения составила 4,5 года, а медиана воздействия селексипага — 3 года. Во время наблюдения у 28,4% пациентов к селексипагу был добавлен по крайней мере еще один препарат для лечения ЛАГ. Однако большая часть терапевтического воздействия (86,3%) у всех 574 пациентов была накоплена без добавления каких-либо новых препаратов от ЛАГ. Оценки Каплана-Мейера выживаемости этих 574 пациентов в GRIPHON и долгосрочном расширенном исследовании через 1, 2, 5 и 7 лет составили 92%, 85%, 71% и 63%, соответственно. Выживаемость через 1, 2, 5 и 7 лет у 273 пациентов со II ФК ВОЗ на исходном уровне опорного исследования составила 97%, 91%, 80% и 70% соответственно, а для 294 пациентов ВОЗ III ФК исходно составляли 88%, 80%, 62% и 56%, соответственно. Учитывая, что дополнительное лечение ЛАГ было начато у небольшой части пациентов и что в расширенном исследовании не было контрольной группы, преимущество селексипага в отношении выживаемости не может быть подтверждено этими данными.

Начальная тройная комбинированная терапия селексипагом, мацитентаном и тадалафилом при впервые диагностированной ЛАГ

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в общей сложности 247 пациентов с недавно диагностированной ЛАГ были рандомизированы для оценки

лечебного эффекта исходной тройной терапии (селексипаг, мацитентан и тадалафил) (N = 123) по сравнению с исходной двойной терапией (плацебо, мацитентан и тадалафил) (N = 124).

Первичная конечная точка, изменение ЛСС по сравнению с исходным уровнем на 26-й неделе, не показала статистически значимой разницы между группами, при этом показав улучшение по сравнению с исходным уровнем в обеих группах лечения (относительное снижение на 54% в группе начальной тройной терапии по сравнению с 52% в начальной группе двойной терапии).

В среднем за 2 года наблюдения умерли 4 (3,4%) пациента в группе тройной терапии и 12 (9,4%) пациентов в группе двойной терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 варибельность степени воздействия (AUC) между индивидуумами в равновесном состоянии составила 43% и 39% для селексипага и активного метаболита, соответственно. Индивидуальная варибельность 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 гидролизуеться 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 гидроксильированных 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.

Элиминация

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности многократного применения на грызунах отмечалось значительное снижение артериального давления в результате патологически усиленного фармакодинамического эффекта, вызвавшего преходящие клинические признаки, уменьшение потребления пищи и увеличение массы тела. У взрослых и молодых собак кишечник и костный мозг определены как основные органы-мишени после лечения селексипагом. У молодых собак отмечалась задержка закрытия зон роста бедренных и/или большеберцовых костей. Максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных явлений, не была установлена. У молодых собак периодически наблюдалась кишечная инвагинация, связанная с влиянием аналогов простациклина на моторику кишечника. Резерв безопасности с учетом аффинности к рецепторам простациклина активного метаболита был в 2 раза (на основании AUC) больше по отношению к терапевтическому воздействию у человека. Эти изменения не обнаруживали в исследованиях токсичности на мышах или крысах. Ввиду видоспецифической

чувствительности собак к развитию кишечной инвагинации эти результаты признаны незначимыми для взрослых людей.

Повышенная оссификация и связанные с ней изменения в костном мозге в исследованиях на собаках считаются связанными с активацией рецепторов EP4 у собак. Поскольку рецепторы EP4 человека не активируются селексипагом или его активным метаболитом, этот эффект является видоспецифичным и, следовательно, является нерелевантным для человека.

Селексипаг и активный метаболит не обладают генотоксичностью на основании совокупности доказательств проведенных исследований генотоксичности.

В двухлетних исследованиях канцерогенности селексипаг вызывал увеличение частоты аденом щитовидной железы у мышей и аденом из клеток Лейдига у крыс. Механизмы специфичны для грызунов. Извитость артериол сетчатки отмечались через 2 года лечения только у крыс. Механистически, эффект считается вызванным расширением сосудов в течение всей жизни и последующими изменениями в гемодинамике глаза. Дополнительные гистопатологические данные по эффектам селексипага отмечались только при воздействиях, значительно превосходящих максимальную допустимую дозу у человека, что свидетельствуют об их малой значимости для человека.

В исследовании фертильности, проведенном на крысах, удлинение эстральных циклов, приводящее к увеличению дней до спаривания, наблюдалось при AUC, в 173 раза превышающих терапевтические воздействия (на основании общего воздействия), при этом максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов, была в 30 раз выше терапевтического AUC у людей. В то же время показатели фертильности не были затронуты.

Селексипаг не оказывал тератогенного действия в исследованиях на крысах и кроликах (при AUC, превышающих терапевтические AUC у человека в 13 раз для селексипага и в 43 раза для его активного метаболита (на основании совокупной AUC)). Резерв безопасности для потенциальных эффектов, связанных с рецептором простаглицлина, по влиянию на репродуктивность составлял 20 для влияния на фертильность, 5 и 1 (на основании AUC для неизменного препарата) для развития эмбриона и плода у крыс и кроликов соответственно, после поправки на различия в активности рецепторов. В исследовании по оценке влияния препарата на пре- и постнатальное развития у крыс селексипаг не оказывал влияния на репродуктивную функцию матери и потомства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Албрави, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид жёлтый (E172 (III))

Воск карнаубский

Апбрави, 400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (E172 (II))

Воск карнаубский

Апбрави, 600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (E172 (II))

Краситель железа оксид черный (E172 (I))

Воск карнаубский

Апбрави, 800 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172 (III))

Краситель железа оксид черный (E172 (I))

Воск карнаубский

Апбрави, 1000 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (E172 (II))

Краситель железа оксид желтый (E172 (III))

Воск карнаубский

Апбрави, 1200 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид черный (E172 (I))

Краситель железа оксид красный (E172 (II))

Воск карнаубский

Апбрави, 1400 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (E172 (III))

Воск карнаубский

Апбрави, 1600 мкг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Маннитол

Крахмал кукурузный

Гипролоза низкозамещенная

Гипролоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Пропиленгликоль

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (E172 (II))

Краситель железа оксид черный (E172 (I))

Краситель железа оксид желтый (E172 (III))

Воск карнаубский

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

По 14 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия (упаковка для титрования дозы). Данный вид фасовки применим только для таблеток дозировки 200 мкг.

Не все размеры упаковок и дозировок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Российская Федерация, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

Контактные телефоны:

Тел.: (727) 356-88-11

Факс: (727) 356-88-13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Интеленс доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.