

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten.
Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 microgram selexipag.

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 microgram selexipag.

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 600 microgram selexipag.

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 800 microgram selexipag.

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 microgram selexipag.

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1200 microgram selexipag.

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1400 microgram selexipag.

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1600 microgram selexipag.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, lichtgele filmomhulde tabletten met de inscriptie '2' op één zijde.

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, rode filmomhulde tabletten met de inscriptie '4' op één zijde.

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, lichtpaarse filmomhulde tabletten met de inscriptie '6' op één zijde.

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, groene filmomhulde tabletten met de inscriptie '8' op één zijde.

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, oranje filmomhulde tabletten met de inscriptie '10' op één zijde.

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, donkerpaarse filmomhulde tabletten met de inscriptie '12' op één zijde.

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, donkergele filmomhulde tabletten met de inscriptie '14' op één zijde.

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, bruine filmomhulde tabletten met de inscriptie '16' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Uptravi is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten met WHO-functionele klasse (FC) II-III, hetzij als combinatietherapie bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn te brengen met een endothelinereceptorantagonist (ERA) en/of een fosfodiësterase type 5 (PDE-5)-remmer, hetzij als monotherapie bij patiënten die niet voor deze behandelingen in aanmerking komen.

Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie, waaronder idiopathische en erfelijke PAH, PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen en PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling mag alleen worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van PAH.

Dosering

Geïndividualiseerde dosistitratie

Iedere patiënt moet worden opgetitreerd naar de hoogste persoonlijk verdraagbare dosis, die kan variëren van 200 microgram tweemaal daags tot 1600 microgram tweemaal daags (geïndividualiseerde onderhoudsdosis).

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 200 microgram tweemaal daags, ongeveer 12 uur na elkaar. De dosis wordt verhoogd in stappen van 200 microgram tweemaal daags, doorgaans in wekelijkse intervallen. Aan het begin van de behandeling en bij elke optitratiestap wordt geadviseerd de eerste dosis 's avonds in te nemen. Tijdens dosistitratie kunnen enkele bijwerkingen optreden die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van Uptravi (zoals hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, myalgie, pijn in de extremiteiten, artralgie en overmatig blozen). Deze zijn gewoonlijk voorbijgaand of beheersbaar met symptomatische behandeling (zie rubriek 4.8). Als een patiënt echter een dosis bereikt die niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het voorgaande dosisniveau.

Bij patiënten bij wie optitratie beperkt werd door andere redenen dan bijwerkingen die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van Uptravi, kan een tweede poging worden

gedaan om op te titreren naar de hoogste persoonlijk verdraagbare dosis tot een maximum van 1600 microgram tweemaal daags.

Geïndividualiseerde onderhoudsdosis

De hoogste verdraagbare dosis die wordt bereikt tijdens dosistitratie moet worden gehandhaafd. Als de behandeling bij een bepaalde dosis na verloop van tijd minder goed wordt verdragen, moet symptomatische behandeling en/of dosisverlaging naar de vorige lagere dosis worden overwogen.

Onderbrekingen en staken

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden ingenomen. De gemiste dosis moet niet worden ingenomen als de volgende dosis volgens schema binnen ongeveer 6 uur moet worden ingenomen.

Als de behandeling 3 dagen of langer is onderbroken, moet Uptravi opnieuw worden gestart met een lagere dosis en vervolgens opgetitreerd.

Er is beperkte ervaring met abrupt staken van Uptravi bij patiënten met PAH. Er zijn geen aanwijzingen waargenomen voor acute rebound.

Als echter wordt besloten de behandeling met Uptravi te stoppen, dient dit geleidelijk te gebeuren terwijl met een alternatieve behandeling wordt begonnen.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen aanpassing van het doseringsschema nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2). Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar en daarom is bij het gebruik van Uptravi in deze populatie voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Uptravi mag niet worden toegediend bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C; zie rubriek 4.4). Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) moet de aanvangsdosis Uptravi 200 microgram eenmaal daags zijn, die in wekelijkse intervallen wordt verhoogd in stappen van 200 microgram eenmaal daags tot er bijwerkingen optreden die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van selexipag en die niet worden verdragen of medisch kunnen worden behandeld. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen aanpassing van het doseringsschema nodig.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen aanpassing van het doseringsschema nodig. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig; bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden tijdens dosistitratie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten (< 18 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van Uptravi bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Toediening van selexipag bij pediatrische patiënten wordt niet aanbevolen. Dieronderzoek duidde op een verhoogd risico op intussusceptie, maar de klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten 's ochtends en 's avonds oraal worden ingenomen. Om de verdraagbaarheid te verbeteren wordt geadviseerd Uptravi met voedsel in te nemen en, aan het begin van elke optitratiefase, de eerste verhoogde dosis 's avonds in te nemen.

De tabletten mogen niet worden gebroken of verpulverd, er mag niet op worden gekauwd, en ze moeten met water worden doorgeslikt.

Slechtziende of blinde patiënten moeten worden geïnstrueerd iemand om hulp te vragen bij het innemen van Uptravi tijdens de titratieperiode.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris.
- Myocardinfarct in de voorgaande 6 maanden.
- Gedecompenseerd hartfalen indien niet onder strikte medische supervisie.
- Ernstige hartritme stoornissen.
- Cerebrovasculaire gebeurtenissen (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte) in de voorgaande 3 maanden.
- Aangeboren of verworven hartklepdefecten met klinisch relevante myocardi-disfunctie die niet is gerelateerd aan pulmonale hypertensie.
- Gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil; zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie

Uptravi heeft vaatverwijdende eigenschappen die een daling van de bloeddruk kunnen veroorzaken. Alvorens Uptravi voor te schrijven, moeten artsen zorgvuldig overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve gevolgen kunnen ondervinden van vaatverwijdende effecten (bijv. patiënten die antihypertensieve behandeling krijgen of met hypotensie in rust, hypovolemie, ernstige linkerventriculaire uitstroomobstructie of autonome disfunctie).

Hyperthyreoïdie

Bij gebruik van Uptravi is hyperthyreoïdie waargenomen. Schildklierfunctieonderzoeken worden aanbevolen afhankelijk van het klinische beeld bij tekenen of symptomen van hyperthyreoïdie.

Pulmonale veno-occlusieve aandoening

Er zijn gevallen gemeld van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacyclinen) bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve aandoening. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening te worden overwogen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Uptravi. Indien bevestigd, moet de behandeling met Uptravi worden gestaakt.

Matig sterke CYP2C8-remmers

Gelijktijdige toediening van selexipag en matig sterke CYP2C8-remmers (bijv. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide) kan de blootstelling aan selexipag en de belangrijkste actieve metabooliet ervan vergroten. Aanpassing van de dosering van selexipag moet worden overwogen wanneer een matig sterke CYP2C8-remmer gelijktijdig wordt toegediend of wordt gestaakt.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van selexipag bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Uptravi in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met selexipag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en daarom mag Uptravi niet bij deze patiënten worden toegediend. De blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet is verhoogd bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B; zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis moet Uptravi eenmaal daags worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) is voorzichtigheid geboden tijdens dosistitratie. Er is geen ervaring met Uptravi bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2). Daarom moet Uptravi niet worden gebruikt bij deze patiënten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van selexipag.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van andere geneesmiddelen op selexipag

Selexipag wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet (zie rubriek 5.2). Selexipag en zijn actieve metaboliet ondergaan beide oxidatieve metabolisering, voornamelijk door CYP2C8 en in geringere mate door CYP3A4. De glucuronidering van de actieve metaboliet wordt gekatalyseerd door UGT1A3 en UGT2B7. Selexipag en zijn actieve metaboliet zijn substraten van OATP1B1 en OATP1B3. Selexipag is een zwak substraat van de P-gp effluxpomp. De actieve metaboliet is een zwak substraat van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

De farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet wordt niet beïnvloed door warfarine.

Remmers van CYP2C8

In aanwezigheid van tweemaal daags 600 mg gemfibrozil, een sterke CYP2C8-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet die de belangrijkste bijdrage aan de werkzaamheid levert, ongeveer 11-voudig toenam. Gelijktijdige toediening van Uptravi en sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) is gecontra-indiceerd.

Het effect van matig sterke CYP2C8-remmers (bijv. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide) op de blootstelling aan selexipag en de actieve metaboliet ervan is niet onderzocht. Aanpassing van de dosering van Uptravi moet worden overwogen wanneer een matig sterke CYP2C8-remmer gelijktijdig wordt toegediend of wordt gestaakt. Een potentiële farmacokinetische interactie met matig sterke CYP2C8-remmers kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Inductoren van CYP2C8

In aanwezigheid van eenmaal daags 600 mg rifampicine, een inductor van CYP2C8 (en van UGT-enzymen) veranderde de blootstelling aan selexipag niet, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet halveerde. Aanpassing van de dosering van selexipag kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van inductoren van CYP2C8 (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne).

Remmers van UGT1A3 en UGT2B7

Het effect van sterke remmers van UGT1A3 en UGT2B7 (valproïnezuur, probenecide en fluconazol) op de blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toepassing van deze geneesmiddelen en Uptravi. Een potentiële farmacokinetische interactie met sterke remmers van UGT1A3 en UGT2B7 kan niet worden uitgesloten.

Remmers en inductoren van CYP3A4

In aanwezigheid van 400/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags, een sterke CYP3A4-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet van selexipag niet veranderde. Gezien de 37 maal hogere potentie van de actieve metaboliet, is dit effect niet klinisch relevant. Aangezien een sterke remmer van CYP3A4 geen invloed had op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet, wat erop duidt dat de CYP3A4-route niet belangrijk is voor de eliminatie van de actieve metaboliet, wordt er van CYP3A4-inductoren geen effect op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet verwacht.

PAH-specifieke behandelingen

In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH leidde het gebruik van selexipag in combinatie met zowel een ERA als een PDE-5-remmer tot een 30% lagere blootstelling aan de actieve metaboliet.

Transporterremmers (lopinavir/ritonavir)

In de aanwezigheid van 400/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags, een sterke OATP- (OATP1B1 en OATP1B3) en P-gp-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet van selexipag niet veranderde. Gezien het feit dat het grootste deel van het farmacologische effect wordt veroorzaakt door de actieve metaboliet, is dit effect niet klinisch relevant.

Het effect van selexipag op andere geneesmiddelen

Selexipag en zijn actieve metaboliet remmen of induceren cytochroom P450-enzymen en transporteiwitten niet in klinisch relevante concentraties.

Anticoagulantia of remmers van bloedplaatjesaggregatie

In vitro is selexipag een remmer van bloedplaatjesaggregatie. In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd geen verhoogd bloedingsrisico vastgesteld met selexipag vergeleken met placebo, ook niet wanneer selexipag werd toegediend in combinatie met anticoagulantia (zoals heparine, anticoagulantia van het cumarinetype) of remmers van bloedplaatjesaggregatie. In een onderzoek met gezonde proefpersonen had selexipag (400 microgram tweemaal daags) geen effect op de blootstelling aan S-warfarine (CYP2C9-substraat) of R-warfarine (CYP3A4-substraat) na een eenmalige dosis van 20 mg warfarine. Selexipag had geen invloed op het farmacodynamische effect van warfarine op de internationale genormaliseerde ratio.

Midazolam

Bij steady state na optitratie naar 1600 microgram selexipag tweemaal daags werd geen klinisch relevante verandering waargenomen in blootstelling aan midazolam, een gevoelig substraat van CYP3A4 in het maag-darmkanaal en in de lever, of aan de metaboliet 1-hydroxymidazolam. Bij gelijktijdige toediening van selexipag en CYP3A4-substraten is aanpassing van de dosering niet nodig.

Hormonale anticonceptiva

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractieonderzoeken met hormonale anticonceptiva uitgevoerd. Aangezien selexipag geen invloed had op de blootstelling aan de CYP3A4-substraten midazolam en R-warfarine of het CYP2C9-substraat S-warfarine, wordt geen verminderde werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van selexipag.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van selexipag bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Selexipag en zijn belangrijkste metabooliet lieten *in vitro* bij de diersoorten die in de reproductietoxiciteitsstudies werden gebruikt een 20 tot 80 maal lagere potentie voor de prostacycline (IP)-receptor zien dan bij de mens. Daarom zijn de veiligheidsmarges voor potentiële IP-receptor-gemedieerde effecten op de voortplanting dienovereenkomstig lager dan voor niet-IP-gerelateerde effecten (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Uptravi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of selexipag/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Bij ratten wordt/worden selexipag/metabolieten in de melk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Uptravi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. In onderzoeken met ratten veroorzaakten hoge doses selexipag voorbijgaande verstoringen van de bronstcycli die geen invloed hadden op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). De betekenis hiervan voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Uptravi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van selexipag (zoals hoofdpijn of hypotensie) moeten in overweging worden genomen bij de beoordeling van de rijvaardigheid van de patiënt en diens vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, myalgie, pijn in de extremiteiten, artralgie en overmatig blozen. Deze reacties treden frequenter op tijdens de optitratiefase. De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van selexipag is beoordeeld in een langlopend placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij 1156 patiënten met symptomatische PAH. De gemiddelde behandelingsduur was 76,4 weken (mediaan 70,7 weken) voor patiënten die selexipag kregen versus 71,2 weken (mediaan 63,7 weken) voor patiënten met placebo. De blootstelling aan selexipag was maximaal 4,2 jaar.

De bijwerkingen die uit het centrale onderzoek werden verkregen, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven. Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	<u>Zeer vaak</u> (≥1/10)	<u>Vaak</u> (≥1/100, <1/10)	<u>Soms</u> (≥1/1.000, <1/100)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Hemoglobine verlaagd	
Endocriene aandoeningen		Hyperthyreoïdie Thyroidstimulerend hormoon verlaagd (zie	

		rubriek 4.4)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Gewichtsvermindering	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*		
Hartaandoeningen			Sinustachycardie (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Hypotensie (zie rubriek 4.4)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis (van niet-infectieuze oorsprong)	Neusverstopping	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree* Braken* Nausea*	Abdominale pijn	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Urticaria Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Kaakpijn* Myalgie* Artralgie* Pijn in extremiteit*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn	

* Zie de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Farmacologische effecten geassocieerd met titratie en onderhoudsbehandeling

Bijwerkingen geassocieerd met het werkingsmechanisme van selexipag werden vaak waargenomen, met name tijdens de fase van geïndividualiseerde dosistitratie, en zijn weergegeven in de tabel hieronder:

Geassocieerde prostacycline-achtige bijwerkingen	Titratie		Onderhoud	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Hoofdpijn	64%	28%	40%	20%
Diarree	36%	12%	30%	13%
Nausea	29%	13%	20%	10%
Kaakpijn	26%	4%	21%	4%
Myalgie	15%	5%	9%	3%
Pijn in extremiteit	14%	5%	13%	6%
Braken	14%	4%	8%	6%
Overmatig blozen	11%	4%	10%	3%
Artralgie	7%	5%	9%	5%

Deze effecten zijn doorgaans voorbijgaand of beheersbaar met symptomatische behandeling. Van de patiënten die selexipag gebruikten, staakte 7,5% de behandeling vanwege deze bijwerkingen. Het geschatte percentage ernstige bijwerkingen was 2,3% in de selexipaggroep en 0,5% in de placebogroep. In de klinische praktijk is waargenomen dat gastro-intestinale gebeurtenissen reageerden op geneesmiddelen tegen diarree, braken en misselijkheid en/of geneesmiddelen voor functionele gastro-intestinale aandoeningen. Gebeurtenissen geassocieerd met pijn werden vaak behandeld met analgetica (zoals paracetamol).

Hemoglobinedaling

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH waren bij regelmatige bezoeken de gemiddelde absolute veranderingen in hemoglobine ten opzichte van de uitgangssituatie -0,21 tot -0,01 mmol/l (-0,34 tot -0,02 g/dl) in de selexipaggroep tegenover -0,03 tot 0,16 mmol/l (-0,05 tot

0,25 g/dl) in de placebogroep. Een daling van het hemoglobinegehalte vanaf de uitgangssituatie tot minder dan 6,2 mmol/l (10 g/dl) werd gemeld bij 8,6% van de met selexipag behandelde patiënten en bij 5,0% van de met placebo behandelde patiënten.

Schildklierfunctieonderzoeken

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd bij 1,6% van de patiënten in de selexipaggroep hyperthyreoïdie gemeld tegenover geen enkel geval in de placebogroep (zie rubriek 4.4). Bij de meeste bezoeken in de selexipaggroep werd er een daling (tot -0,3 mU/l vanaf een mediane waarde bij de uitgangssituatie van 2,5 mU/l) van mediaan thyroïdstimulerend hormoon waargenomen. In de placebogroep was weinig verandering in de mediane waarden aanwijsbaar. In geen van beide groepen waren er gemiddelde veranderingen in tri-joodthyronine of thyroxine.

Verhoogde hartslagfrequentie

In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd 2-4 uur na dosisinname een voorbijgaande toename in gemiddelde hartslagfrequentie van 3-4 slagen per minuut (bpm) waargenomen. Elektrocardiografie liet sinustachycardie zien bij 11,3% van de patiënten in de selexipaggroep tegenover 8,8% in de placebogroep (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie gegevens hieronder).

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

België/Belgique/Belgien

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werden geïsoleerde gevallen van overdosering tot 3200 microgram gemeld. Lichte, voorbijgaande misselijkheid was het enige gemelde gevolg. In het geval van overdosering moeten indien nodig ondersteunende maatregelen worden genomen. Dialyse is waarschijnlijk niet effectief aangezien selexipag en zijn actieve metaboliet sterk aan eiwitten binden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine, ATC-code: B01AC27

Werkingsmechanisme

Selexipag is een selectieve IP-receptoragonist die verschilt van prostacycline en zijn analoga. Selexipag wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet, die ongeveer 37

maal krachtiger is dan selexipag. Selexipag en de actieve metabooliet zijn IP-receptoragonisten met een hoge affiniteit, en met een hoge selectiviteit voor de IP-receptor versus andere prostaanoïde receptoren (EP₁-EP₄, DP, FP en TP). Selectiviteit tegen EP₁, EP₃, FP en TP is belangrijk omdat dit goed beschreven contractiele receptoren zijn in het maag-darmkanaal en de bloedvaten. Selectiviteit tegen EP₂, EP₄ en DP₁ is belangrijk omdat deze receptoren betrokken zijn bij immuunonderdrukkende effecten.

Stimulatie van de IP-receptor door selexipag en de actieve metabooliet leidt tot vaatverwijdende, maar ook antiproliferatieve en antifibrotische effecten. Selexipag verhindert cardiale en pulmonale remodellering in een rattenmodel voor PAH en veroorzaakt proportionele dalingen in pulmonale en perifere druk, hetgeen erop duidt dat perifere vasodilatatie een weerspiegeling vormt van pulmonale farmacodynamische werkzaamheid. *In vitro* veroorzaakt selexipag geen desensibilisatie van de IP-receptor en in een rattenmodel ook geen tachyfylixie.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In een gedegen QT-onderzoek met gezonde proefpersonen lieten herhaalde doses van 800 en 1600 microgram selexipag tweemaal daags geen effect zien op cardiale repolarisatie (QT_c-interval) of geleiding (PR- en QRS-intervallen), en hadden ze een licht versnellend effect op de hartslagfrequentie (de placebogecorrigeerde, voor de uitgangssituatie aangepaste toename van de hartslagfrequentie bereikte 1,5 tot 3 uur na toediening van 800 microgram selexipag 6-7 bpm en 9-10 bpm op dezelfde tijdpunten na toediening van 1600 microgram selexipag).

Stollingsfactoren

In fase 1- en 2-onderzoeken werd met selexipag een lichte daling van de vonwillebrandfactor (vWF)-plasma'spiegels waargenomen; de vWF-waarden bleven boven de ondergrens van de normaalwaarden.

Pulmonale hemodynamiek

In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 2-onderzoek werden de hemodynamische variabelen onderzocht na 17 weken behandeling bij patiënten met PAH WHO FC II-III die gelijktijdig ERA's en/of PDE-5-remmers kregen. Patiënten bij wie selexipag werd getitreerd naar een individueel verdragen dosis (in stappen van 200 microgram tweemaal daags tot 800 microgram tweemaal daags; N = 33) bereikten een statistisch significante gemiddelde afname van de pulmonale vaatweerstand met 30,3% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: -44,7%; -12,2%; p = 0,0045) en een toename van de hartindex (gemiddeld behandeldeffect) met 0,48 l/min/m² (95%-BI: 0,13; 0,83) vergeleken met placebo (N = 10).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij patiënten met PAH

Het effect van selexipag op de progressie van PAH werd aangetoond in een multicenter, langlopend (maximale blootstellingsduur ongeveer 4,2 jaar), dubbelblind, placebogecontroleerd, gebeurtenisgedreven fase 3-onderzoek met parallelle groepen met 1156 patiënten met symptomatische PAH (WHO FC I-IV). Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo (N = 582) of selexipag (N = 574) tweemaal daags. De dosis werd in wekelijkse intervallen verhoogd in stappen van 200 microgram tweemaal daags om de geïndividualiseerde onderhoudsdosis te bepalen (200-1600 microgram tweemaal daags).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de tijd tot het eerste optreden van een gebeurtenis van morbiditeit of mortaliteit tot aan het einde van de behandeling, gedefinieerd als samengesteld eindpunt bestaande uit overlijden (ongeacht de oorzaak), of ziekenhuisopname vanwege PAH, of progressie van PAH leidend tot de noodzaak van een longtransplantatie of atriale ballonseptostomie, of instelling van parenterale behandeling met een prostaanoïde of chronische zuurstoftherapie, of andere ziekteprogressievoorvallen (patiënten met WHO FC II of III in de uitgangssituatie) bevestigd aan de hand van een afname van de afstand bij de 6-minutenwandeling (6MWD) vanaf de uitgangssituatie (≥ 15%) en verergering van WHO FC of (patiënten met WHO FC III of IV in de uitgangssituatie)

bevestigd aan de hand van een afname van de afstand bij de 6MWD vanaf de uitgangssituatie ($\geq 15\%$) en de noodzaak van een aanvullende PAH-specifieke behandeling.

Alle voorvallen werden bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie die was geblindeerd voor de toegewezen behandeling.

De gemiddelde leeftijd was 48,1 jaar (spreiding 18-80 jaar) waarbij de meeste proefpersonen blank (65,0%) en vrouw waren (79,8%). 17,9% van de patiënten was ≥ 65 en 1,1% ≥ 75 jaar oud. Ongeveer 1%, 46%, 53% en 1% van de patiënten had PAH geclassificeerd als respectievelijk WHO FC I, II, III en IV in de uitgangssituatie.

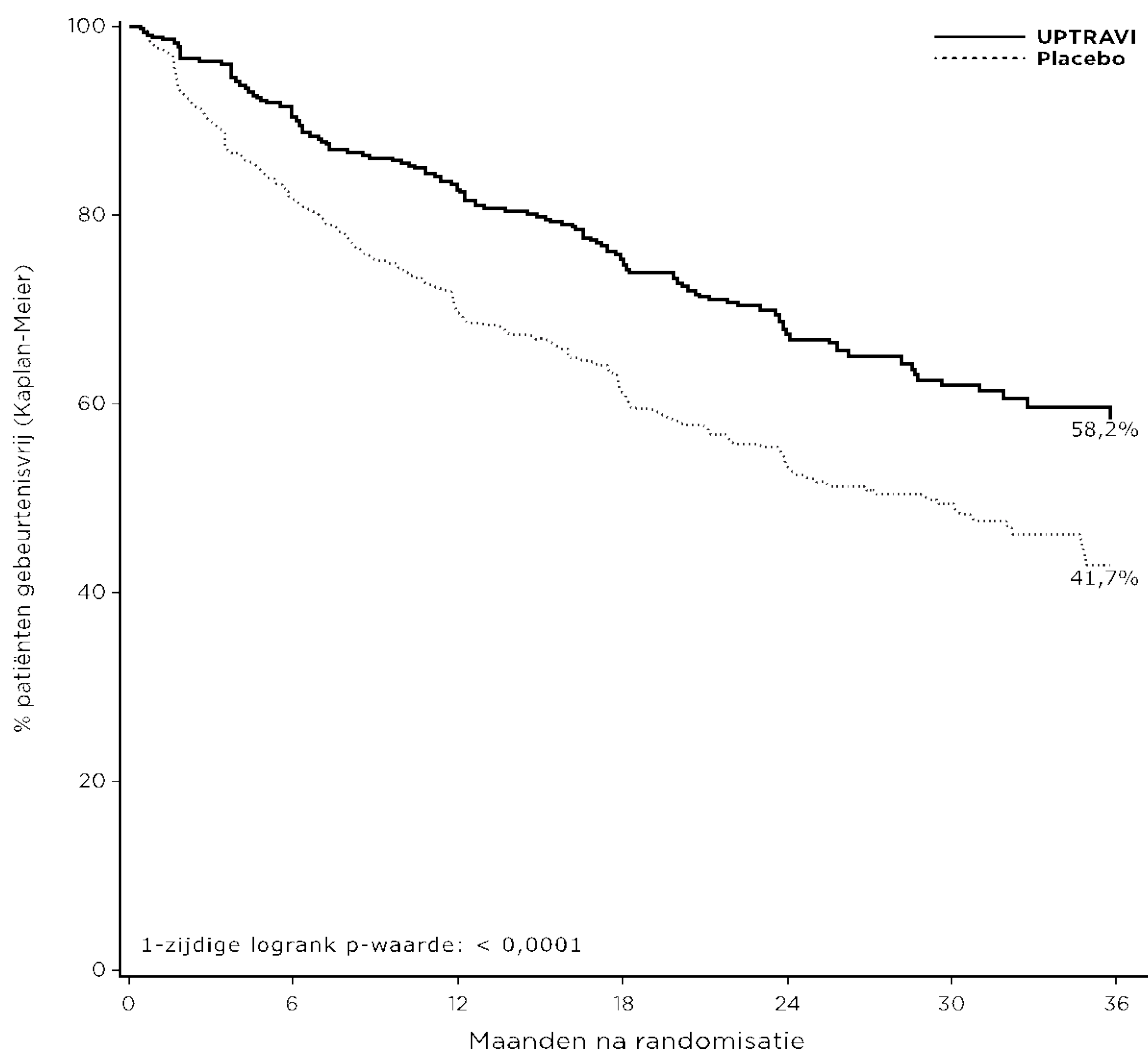
Idiopathische of erfelijke PAH was de meest voorkomende etiologie binnen de onderzoekspopulatie (58%), gevolgd door PAH als gevolg van bindweefselaandoeningen (29%), PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (10%) en PAH geassocieerd met een andere etiologie (geneesmiddelen en toxinen [2%] en HIV [1%]).

In de uitgangssituatie werd het merendeel van de geïncludeerde patiënten (80%) behandeld met een vaste dosis van een specifieke behandeling tegen PAH, hetzij een ERA (15%), of een PDE-5-remmer (32%), of zowel een ERA als een PDE-5-remmer (33%).

De totale mediane dubbelblinde behandelingsduur bedroeg 63,7 weken voor de placebogroep en 70,7 weken voor de selexipaggroep. Van de patiënten met selexipag bereikte 23% onderhoudsdoses van 200-400 microgram, 31% bereikte doses van 600-1000 microgram en 43% doses van 1200-1600 microgram.

Behandeling met 200-1600 microgram selexipag tweemaal daags leidde tot een verlaging van het optreden van gebeurtenissen van morbiditeit of mortaliteit tot 7 dagen na de laatste dosis van 40% (risicoratio [HR] 0,60; 99%-BI: 0,46; 0,78; 1-zijdige log-rank p-waarde $< 0,0001$) vergeleken met placebo (figuur 1). Het gunstige effect van selexipag was voornamelijk toe te schrijven aan een afname van ziekenhuisopnamen vanwege PAH en van andere ziekteprogressievoorvallen (tabel 1).

Figuur 1 Kaplan-Meier-schattingen van eerste morbiditeit-mortaliteitsvoorval



Patiënten met UPTRAVI:

met risico | 574 455 361 246 171 101 40

Patiënten met placebo:

met risico | 582 433 347 220 149 88 28

Tabel 1 Samenvatting van de resultaten

Eindpunten & statistieken	Patiënten met een gebeurtenis		Vergelijking van behandelingen: selexipag vs. placebo			
	Placebo (N = 582)	Selexipag (N = 574)	Absolute risicoreductie	Relatieve risicoreductie (99%-BI)	HR (99%-BI)	p-waarde
Morbiditeit-mortaliteitsvoorval^a	58,2%	41,7%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Verblijf in het ziekenhuis vanwege PAH^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Ziekteprogressie^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001

i.v./s.c. Instelling van behandeling met een prostanoidie of zuurstoftherapie b c n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Overlijden tot EOT + 7 dagen^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Overlijden tot afsluiting onderzoek^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

BI = betrouwbaarheidsinterval; EOT = einde van de behandeling; HR = risicoratio (hazard ratio); i.v. = intraveneus; PAH = pulmonale arteriële hypertensie; s.c. = subcutaan.

- (a) % patiënten met een voorval na 36 maanden = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meierschatting})$; risicoratio geschat op grond van het Cox-proportioneel-ricomodel; niet-gestratificeerde 1-zijdige logrank p-waarde
- (b) % patiënten met een gebeurtenis als onderdeel van het primaire eindpunt tot EOT + 7 dagen; risicoratio geschat op grond van de methode van Aalen en Johansen; 2-zijdige p-waarde met gebruikmaking van de test van Gray
- (c) inclusief 'noodzaak van longtransplantatie of atriale septostomie' (1 patiënt met selexipag en 2 met placebo)
- (d) % patiënten met een gebeurtenis tot EOT + 7 dagen of tot afsluiting van het onderzoek; risicoratio geschat op grond van het Cox-proportioneel-ricomodel; niet-gestratificeerde 1-zijdige logrank p-waarde

De numerieke toename van overlijden tot het einde van de behandeling + 7 dagen maar niet tot afsluiting van het onderzoek werd verder onderzocht met mathematische modellen, waaruit bleek dat de onbalans in overlijden consistent is met de veronderstelling van een neutraal effect op PAH-sterfte en vermindering van niet-fatale voorvallen.

Het waargenomen effect van selexipag versus placebo op het primaire eindpunt was consistent bij de geïndividualiseerde onderhoudsdosis zoals aangegeven door de risicoratio voor de drie vooraf gedefinieerde categorieën (0,60 voor 200-400 microgram tweemaal daags, 0,53 voor 600-1000 microgram tweemaal daags en 0,64 voor 1200-1600 microgram tweemaal daags), wat consistent was met het algehele behandelingseffect (0,60).

De werkzaamheid van selexipag op het primaire eindpunt was consistent in subgroepen van leeftijd, geslacht, ras, etiologie, geografisch gebied, WHO FC, en als monotherapie of in combinatie met een ERA of een PDE-5-remmer of drievoudige combinatie met zowel een ERA als een PDE-5-remmer.

De tijd tot PAH-gerelateerd overlijden of ziekenhuisopname vanwege PAH werd beoordeeld als een secundair eindpunt. Het risico op een gebeurtenis voor dit eindpunt was bij patiënten met selexipag 30% lager dan bij patiënten met placebo (HR 0,70, 99%-BI: 0,50; 0,98; 1-zijdige logrank $p = 0,0031$). Het percentage patiënten met een gebeurtenis op maand 36 bedroeg respectievelijk 28,9% en 41,3% in de groep met selexipag en de placebogroep, met een absolute risicoreductie van 12,4%.

Het aantal patiënten dat als eerste gebeurtenis overleed door PAH of in het ziekenhuis werd opgenomen vanwege PAH tot aan het einde van de behandeling was 102 (17,8%) in de selexipaggroep en 137 (23,5%) in de placebogroep. Overlijden door PAH als onderdeel van het eindpunt werd waargenomen bij 16 (2,8%) patiënten met selexipag en bij 14 (2,4%) patiënten met placebo. Ziekenhuisopname vanwege PAH werd waargenomen bij 86 (15,0%) patiënten met selexipag en bij 123 (21,1%) patiënten met placebo. Selexipag verlaagde het risico op ziekenhuisopname vanwege

PAH als eerste uitkomstgebeurtenis vergeleken met placebo (HR 0,67, 99%-BI: 0,46; 0,98; 1-zijdige logrank $p = 0,04$).

Het totale aantal sterfgevallen ongeacht de oorzaak tot aan het einde van het onderzoek bedroeg 100 (17,4%) in de selexipaggroep en 105 (18,0%) in de placebogroep (HR 0,97, 99%-BI: 0,68; 1,39). Het aantal sterfgevallen door PAH tot aan het einde van het onderzoek bedroeg 70 (12,2%) in de selexipaggroep en 83 (14,3%) in de placebogroep.

Symptomatische eindpunten

Inspanningscapaciteit werd beoordeeld als een secundair eindpunt. De mediane 6MWD in de uitgangssituatie bedroeg respectievelijk 376 m (spreiding: 90-482 m) en 369 m (spreiding: 50-515 m) voor patiënten met selexipag en die met placebo. Behandeling met selexipag leidde tot een placebogecorrigeerd mediaan effect van 12 m op week 26 (99%-BI: 1; 24 m; 1-zijdige p -waarde = 0,0027) op de 6MWD gemeten bij de dalwaarde (d.w.z. ongeveer 12 uur na dosistoediening). Bij patiënten zonder gelijktijdige PAH-specifieke behandeling was het placebogecorrigeerde behandelingseffect 34 m (99%-BI: 10; 63 m) gemeten bij de dalwaarde.

De kwaliteit van leven werd beoordeeld in een subgroep patiënten in het GRIPHON-onderzoek aan de hand van de Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review-vragenlijst (CAMPHOR-vragenlijst). Er was geen significant behandelingseffect vanaf de uitgangssituatie tot week 26.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Uptravi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet zijn voornamelijk onderzocht bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van selexipag en de actieve metaboliet was, zowel na enkelvoudige als meervoudige dosistoediening, dosisevenredig tot een eenmalige dosis van 800 microgram en meerdere doses tot 1800 microgram tweemaal daags. Na meervoudige dosistoediening werd steady state van selexipag en de actieve metaboliet binnen 3 dagen bereikt. Na meervoudige dosistoediening trad geen accumulatie van de moederverbinding of de actieve metaboliet in plasma op.

Bij gezonde proefpersonen was de interindividuele variabiliteit in blootstelling (oppervlakte onder de curve over een toedieningsinterval) bij steady state respectievelijk 43% en 39% voor selexipag en de actieve metaboliet. Intra-individuele variabiliteit in blootstelling was respectievelijk 24% en 19% voor selexipag en de actieve metaboliet.

Blootstelling aan selexipag en de actieve metaboliet bij steady state was bij PAH-patiënten en gezonde proefpersonen vergelijkbaar. De farmacokinetiek van selexipag en de actieve metaboliet bij PAH-patiënten werd niet beïnvloed door de ernst van de ziekte en veranderde na verloop van tijd niet.

Absorptie

Selexipag wordt snel geabsorbeerd en wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet.

De maximaal waargenomen plasmaconcentraties van selexipag en zijn actieve metaboliet na orale toediening worden binnen respectievelijk 1-3 uur en 3-4 uur bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van selexipag bij de mens bedraagt ongeveer 49%. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een first-pass-effect van selexipag, aangezien plasmaconcentraties van de actieve metaboliet na toediening van dezelfde orale en intraveneuze dosis vergelijkbaar zijn.

In aanwezigheid van voedsel was de blootstelling aan selexipag na een eenmalige dosis van 400 microgram 10% hoger bij blanke proefpersonen en 15% lager bij Japanse proefpersonen, terwijl blootstelling aan de actieve metaboliet 27% (blanke proefpersonen) en 12% (Japanse proefpersonen) lager was. In nuchtere toestand maakten meer proefpersonen na toediening melding van bijwerkingen dan in gevoede toestand.

Distributie

Selexipag en zijn actieve metaboliet binden sterk aan plasma-eiwitten (ongeveer 99% in totaal en in dezelfde mate aan albumine en aan alfa-1-zuur-glycoproteïne). Het verdelingsvolume van selexipag bij steady state is 11,7 liter.

Biotransformatie

Selexipag wordt gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet door carboxylesterases in de lever en in de darm. Oxidatieve metabolisering, voornamelijk gekatalyseerd door CYP2C8 en in geringere mate door CYP3A4, leidt tot de vorming van gehydroxyleerde en gedealkyleerde producten. UGT1A3 en UGT2B7 spelen een rol bij de glucuronidering van de actieve metaboliet. Met uitzondering van de actieve metaboliet maakt geen van de circulerende metabolieten in humaan plasma meer dan 3% uit van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal. Na orale toediening is zowel bij gezonde proefpersonen als bij PAH-patiënten bij steady state de blootstelling aan de actieve metaboliet ongeveer 3 tot 4 maal hoger dan die aan de moederverbinding.

Eliminatie

Eliminatie van selexipag vindt voornamelijk plaats via metabolisering met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 0,8-2,5 uur. De actieve metaboliet heeft een halfwaardetijd van 6,2-13,5 uur. De totale klaring van selexipag uit het lichaam bedraagt 17,9 l/uur. Uitscheiding bij gezonde proefpersonen was 5 dagen na toediening volledig en vond voornamelijk plaats via feces (93% van de toegediende dosis) versus 12% in urine.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen klinisch relevante effecten van geslacht, ras, leeftijd of lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet waargenomen bij gezonde proefpersonen of PAH-patiënten.

Nierfunctiestoornis

Een 1,4 tot 1,7 maal hogere blootstelling (maximale plasmaconcentratie en oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) aan selexipag en zijn actieve metaboliet werd waargenomen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis was de blootstelling aan selexipag respectievelijk 2 en 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de actieve metaboliet bleef vrijwel onveranderd bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en was tweemaal zo hoog bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis. Slechts twee proefpersonen met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis kregen selexipag toegediend. Blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet bij deze twee proefpersonen kwam overeen met die bij proefpersonen met een matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis.

Op grond van modellering en simulatiegegevens uit een onderzoek bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis, is de blootstelling aan selexipag bij steady state bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) bij een behandelschema met eenmaaldaagse toediening naar verwachting ongeveer 2 maal zo hoog als bij gezonde proefpersonen bij een behandelschema met tweemaaldaagse toediening. De blootstelling aan de actieve metaboliet bij steady state bij deze patiënten bij een behandelschema met eenmaaldaagse toediening komt naar verwachting overeen met die bij gezonde proefpersonen bij een behandelschema met tweemaaldaagse toediening. Proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) lieten een vergelijkbare voorspelde blootstelling bij steady state zien als proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis bij een behandelschema met eenmaaldaagse toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar herhaalde-dosistoxiciteit met knaagdieren induceerde een sterke bloeddruk daling als gevolg van versterkte farmacologie voorbijgaande klinische verschijnselen en verminderde deze voedselinname en gewichtstoename. Bij volwassen en juveniele honden werden het darmkanaal en bot/beenmerg geïdentificeerd als de voornaamste doelorganen na behandeling met selexipag. In juveniele honden werd vertraging van de sluiting van de femorale en/of tibiale epifysaire groeiplaat waargenomen. Er werd geen niveau zonder waarneembaar ongewenst effect (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) vastgesteld. Bij juveniele honden werd sporadisch intussusceptie als gevolg van prostacyclinegerelateerde effecten op de darmmotiliteit waargenomen. De voor potentie voor de IP-receptor aangepaste veiligheidsmarges voor de actieve metaboliet waren tweemaal zo hoog (gebaseerd op de totale blootstelling) als de therapeutische blootstelling bij de mens. De bevinding deed zich niet voor bij toxiciteitsonderzoeken met muizen of ratten. Vanwege de soortspecifieke gevoeligheid van honden voor het ontwikkelen van intussusceptie, wordt deze bevinding als niet relevant voor volwassen mensen beschouwd.

Men gaat ervan uit dat verhoogde ossificatie en gerelateerde veranderingen in het beenmerg in onderzoeken met honden worden veroorzaakt door de activering van EP₄-receptoren bij honden. Aangezien EP₄-receptoren bij de mens niet door selexipag of zijn actieve metaboliet worden geactiveerd, is dit effect soortspecifiek en dus niet relevant voor de mens.

Op basis van het algehele bewijs van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoeken zijn selexipag en de actieve metaboliet niet genotoxisch.

In de 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken veroorzaakte selexipag een verhoogde incidentie van schildklieradenomen bij muizen en leydigcel-adenomen bij ratten. De mechanismen zijn specifiek voor knaagdieren. Kronkeligheid van retinale arteriolen werd na 2 jaar behandeling alleen bij ratten opgemerkt. Men gaat ervan uit dat het effect mechanistisch wordt geïnduceerd door levenslange vasodilatatie en daaropvolgende hemodynamische veranderingen in het oog. Aanvullende histopathologische bevindingen van selexipag werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die voldoende hoger waren dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor de mens.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd een verlenging van de bronscyclus waargenomen die leidde tot een toename van het aantal dagen tot copulatie bij blootstellingen die 173 maal hoger waren dan de therapeutische blootstellingen (op basis van de totale blootstellingen), waarbij het niveau zonder waarneembaar effect (no-observed-effect level, NOEL) 30 maal hoger was dan de therapeutische blootstellingen. Afgezien daarvan werden de vruchtbaarheidsparameters niet beïnvloed.

Selexipag was niet teratogeen bij ratten en konijnen (blootstellingsmarges van 13 maal de therapeutische blootstelling aan selexipag en 43 maal die aan de actieve metaboliet, op basis van de totale blootstelling). De veiligheidsmarges voor potentiële prostacycline (IP)-receptorgerelateerde effecten op de reproductie bedroegen 20 voor vruchtbaarheid, en respectievelijk 5 en 1 (op basis van vrije blootstelling) voor embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen, na aanpassing voor

verschillen in de potentie voor de receptor. In het onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten induceerde selezipag geen effecten op de reproductieve functie van moeder en jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

mannitol (E421)
maïszetmeel
laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose
magnesiumstearaat

Filmomhulling

Uptravi 200 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 400 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 600 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 800 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol

titaandioxide (E171)
zwart ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
carnaubawas

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tablet:

hypromellose
propyleenglycol
titaandioxide (E171)
zwart ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
geel ijzeroxide (E172)
carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide/aluminium/HDPE/PE met ingesloten droogmiddel/ HDPE-blisterverpakking afgesloten met aluminiumfolie.

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Doosjes van 10 of 60 filmomhulde tabletten en 60 of 140 filmomhulde tabletten (titratieverpakkingen).

Uptravi 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1000 microgram, 1200 microgram, 1400 microgram en 1600 microgram filmomhulde tabletten

Doosjes met 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010
EU/1/15/1083/011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

november 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.