

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 200 mikrogramů.

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 400 mikrogramů.

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 600 mikrogramů.

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 800 mikrogramů.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 000 mikrogramů.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 200 mikrogramů.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 400 mikrogramů.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 600 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Kulaté, světle žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “2”.

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Kulaté, červené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “4”.

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, světle fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “6”.

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, zelené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “8”.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, oranžové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “10”.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, tmavě fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “12”.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, tmavě žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “14”.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, hnědé, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “16”.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Uptravi je indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční klasifikací II–III WHO, a to buď v kombinované terapii u pacientů, u nichž není dostatečná léčba antagonistou endothelinového receptoru (ERA) a/nebo inhibitorem fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), nebo v monoterapii u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro tyto terapie.

Účinnost byla prokázána u populace s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s poruchami pojivové tkáně a PAH spojené s upravenou prostou vrozenou srdeční vadou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu smí zahájit a sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Individuální titrace dávky

U každého pacienta je nutno provést vzestupnou titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku, která se může pohybovat od 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně do 1 600 mikrogramů podávaných dvakrát denně (individualizovaná udržovací dávka).

Doporučená zahajovací dávka je 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin. Tato dávka se zvyšuje po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně, obvykle v týdenních intervalech. Na začátku léčby a při každém kroku vzestupné titrace se doporučuje užít první dávku večer. Během titrace dávky se mohou objevit některé nežádoucí účinky, které odrážejí mechanismus účinku přípravku Uptravi (jako je bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelistí, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí). Jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou (viz bod 4.8). Pokud však pacient dosáhne dávky, kterou netoleruje, je nutno dávku snížit na předchozí úroveň.

U pacientů, u kterých byla vzestupná titrace omezena z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky odrážející mechanismus účinku přípravku Uptravi, lze zvážit druhý pokus o pokračování ve vzestupné titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku do maximální dávky 1 600 mikrogramů dvakrát denně.

Individualizovaná udržovací dávka

Nejvyšší tolerovaná dávka dosažená během titrace se má udržovat. Pokud bude léčba časem při dané dávce hůře snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku.

Prerušeni a ukončení léčby

Pokud se dávka vynechá, má se užít co nejdříve. Vynechaná dávka se nemá užít, pokud je další dávka plánována v průběhu přibližně 6 hodin.

Pokud se léčba vynechá na 3 nebo více dní, podávání přípravku Uptravi se má znovu zahájit s nižší dávkou a tu pak titrovat.

S náhlým ukončením podávání přípravku Uptravi u pacientů s PAH jsou omezené zkušenosti. Důkazy akutního rebound fenoménu nebyly pozorovány.

Pokud se však přijme rozhodnutí o vysazení přípravku Uptravi, má se provést postupně při současném zavádění alternativní léčby.

Úprava dávkování při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8

Pokud je přípravek Uptravi podáván souběžně se středně silnými inhibitory CYP2C8 (např. klopidogrel, deferasirox nebo teriflunomid), snižte jeho dávkování na jednu denně. Pokud není léčba při dané dávce snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku. Po ukončení podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 se vraťte k dávkování přípravku Uptravi dvakrát denně (viz bod 4.5).

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších lidí není nutná žádná úprava dávkovacího režimu (viz bod 5.2). U pacientů starších 75 let jsou klinické zkušenosti omezené, proto se u této populace přípravek Uptravi má používat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Přípravek Uptravi se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C; viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být zahajovací dávka přípravku Uptravi 200 mikrogramů jednou denně a ta se zvyšuje v týdenních intervalech o 200 mikrogramů podávaných jednou denně do výskytu nežádoucích účinků, které odrážejí mechanismus účinku selexipagu, jež pacient nemůže tolerovat nebo je nelze lék(ařsky zvládnout). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) není úprava dávkovacího režimu nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou ledvin není úprava dávkovacího režimu nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) není změna zahajovací dávky nutná; titrace dávek se u těchto pacientů má provádět s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatriká populace (< 18 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Uptravi u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání selexipagu u pediatriké populace se nedoporučuje. Studie na zvířatech ukazují na zvýšené riziko intususcepce, nicméně klinický význam těchto zjištění není znám (viz bod 5.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se užívají perorálně ráno a večer. Ke zlepšení snášenlivosti se doporučuje užívat přípravek Uptravi s jídlem a na začátku každé fáze vzestupné titrace užívat první zvýšenou dávku večer.

Tablety se nesmí dělit, drtit ani žvýkat a mají se zapíjet vodou.

Pacienty se slabým zrakem nebo nevidomé pacienty je nutno poučit, aby si během titračního období při užívání přípravku Uptravi vyžádali pomoc další osoby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu v posledních 6 měsících.
- Dekompenzované srdeční selhání, pokud není pod pečlivým lékařským dohledem.
- Závažné arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v posledních 3 měsících.
- Vrozené nebo získané vady chlopní s klinicky relevantními poruchami funkce myokardu, které nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Současné užívání silných inhibitorů CYP2C8 (např. gemfibrozil; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze

Přípravek Uptravi má vasodilatační vlastnosti, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než se přípravek Uptravi předepíše, mají lékaři pečlivě uvážit, zda pacienti s určitými základními chorobami nemohou být vasodilatačními účinky nepříznivě postiženi (např. pacienti na antihypertenzní léčbě nebo pacienti s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtoku z levé komory nebo s autonomní dysfunkcí).

Hyperthyroidismus

U přípravku Uptravi byl pozorován hyperthyroidismus. Jsou-li přítomny známky nebo příznaky hyperthyroidismu, doporučují se podle klinické indikace testy funkce štítné žlázy.

Plicní venookluzivní choroba

U vasodilatačních látek (zejména prostacyklinů) byly při použití u pacientů s plicní venookluzivní chorobou hlášeny případy plicního edému. Pokud se tedy při podávání přípravku Uptravi pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní choroby. Pokud se tato domněnka potvrdí, léčbu přípravkem Uptravi je nutno ukončit.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U pacientů ve věku nad 75 let jsou se selexipagem jen omezené klinické zkušenosti, proto se u této populace má přípravek Uptravi používat s opatrností (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nejsou se selexipagem žádné klinické zkušenosti, proto se těmto pacientům přípravek Uptravi nemá podávat. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B; viz bod 5.2) je expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu zvýšena. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se přípravek Uptravi má dávkovat jednou denně (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) se má při titraci dávek postupovat s opatrností. S přípravkem Upravi u pacientů na dialýze nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.2), proto se u nich přípravek Upravi nemá používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na selexipag

Selexipag se hydrolyzuje na aktivní metabolit karboxylesterázami (viz bod 5.2). Selexipag a jeho aktivní metabolit podléhají oxidační metabolizaci zprostředkované zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4. Glukuronidace aktivního metabolitu je katalyzována UGT1A3 a UGT2B7. Selexipag a jeho aktivní metabolit jsou substráty OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátem efluxní pumpy P-gp. Aktivní metabolit je slabým substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu není ovlivněna warfarinem.

Inhibitory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denně, což je silný inhibitor CYP2C8, se expozice selexipagu zvýšila přibližně dvakrát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu, který se velkou měrou podílí na účinku, se zvýšila přibližně 11krát. Současné podávání přípravku Upravi se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozil) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání přípravku Upravi a klopidogrelu (nasyčovací dávka 300 mg nebo udržovací dávka 75 mg jednou denně), středně silného inhibitoru CYP2C8, nemělo žádný relevantní vliv na vystavení účinkům přípravku selexipagu, ale vystavení účinkům aktivního metabolitu se tím zvýšilo po podání nasycovací dávky zhruba 2,2krát, po podání udržovací dávky zhruba 2,7krát. Četnost dávkování přípravku Upravi při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8 (např. klopidogrelu, deferasiroxu nebo teriflunomid) by měla být snížena na jednu denně. Po ukončení podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 je třeba se vrátit k dávkování přípravku Upravi dvakrát denně (viz bod 4.2).

Induktory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg rifampicinu dvakrát denně, což je induktor CYP2C8 (a enzymů UGT), se expozice selexipagu nezměnila, zatímco expozice aktivnímu metabolitu se snížila na polovinu. Úprava dávky selexipagu může být nutná při současném podávání induktorů CYP2C8 (např., rifampicin, karbamazepin, fenytoin).

Inhibitory UGT1A3 a UGT2B7

Vliv silných inhibitorů UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozici selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu nebyl studován. Při podávání těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Upravi je nutná opatrnost. Potenciální farmakokinetické interakce se silnými inhibitory UGT1A3 a UGT2B7 nelze vyloučit.

Inhibitory a induktory CYP3A4

Za přítomnosti 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory CYP3A4, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na 37násobně vyšší potenci aktivního metabolitu není tento účinek klinicky relevantní. Jelikož silný inhibitor CYP3A4 neměl na farmakokinetiku aktivního metabolitu vliv, což

naznačuje, že metabolizace prostřednictvím CYP3A4 není při eliminaci aktivního metabolitu důležitá, žádný účinek induktorů CYP3A4 na farmakokinetiku aktivního metabolitu se neočekává.

Specifické terapie PAH

V placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u pacientů s PAH vedlo použití selexipagu v kombinaci jak s ERA, tak s inhibítorem PDE-5 k o 30 % nižší expozici aktivnímu metabolitu.

Inhibitory transportéru (lopinavir/ritonavir)

Za přítomnosti 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na to, že většina farmakologického účinku je zprostředkována aktivním metabolitem, není tento účinek klinicky relevantní.

Vliv selexipagu na jiné léčivé přípravky

Selexipag a jeho aktivní metabolit v klinicky relevantních koncentracích neinhibují ani neindukují enzymy cytochromu P450 a transportní proteiny.

Antikoagulancia nebo inhibitory agregace trombocytů

Selexipag je *in vitro* inhibítorem agregace trombocytů. V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH nebylo u selexipagu v porovnání s placebem zjištěno zvýšení rizika krvácení, včetně situací, kdy byl selexipag podáván s antikoagulancii (jako je heparin, antikoagulancia kumarinového typu) nebo inhibitory agregace trombocytů. Ve studii u zdravých subjektů selexipag (400 mikrogramů dvakrát denně) po jedné dávce 20 mg warfarinu nezměnil expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Selexipag neovlivňoval farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr.

Midazolam

V ustáleném stavu po zvýšení dávky až na 1 600 µg selexipagu dvakrát denně nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozici midazolamu, citlivému substrátu intestinálního a hepatálního CYP3A4, nebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Při současném podávání selexipagu a substrátů CYP3A4 se nevyžaduje úprava dávky.

Hormonální kontraceptiva

Specifické studie lékových interakcí s hormonálními kontraceptivy nebyly provedeny. Jelikož selexipag neměl vliv na expozici substrátů CYP3A4 midazolamu a R-warfarinu ani substrátu CYP2C9 S-warfarinu, snížení účinnosti hormonálních kontraceptiv se nepředpokládá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání selexipagu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U zvířecích druhů použitých ve studiích reprodukční toxicity vykazoval selexipag a jeho aktivní metabolit *in vitro* 20 až 80 krát nižší účinnost na prostacyklinový (IP) receptor ve srovnání s účinností u lidí. Proto je bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s IP receptorem nižší než pro potenciální účinky nesouvisející s IP receptorem (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Upravi se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se selexipag nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů se selexipag nebo jeho metabolity do mléka vylučují (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Přípravek Uptravi se během kojení nemá užívat.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné klinické údaje. Ve studiích na potkanech selexipag vyvolával přechodné poruchy ovulačního cyklu, které neměly vliv na plodnost (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Uptravi má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutné vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků selexipagu (jako je bolest hlavy nebo hypotenze).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí. Tyto účinky jsou častější během fáze titrace dávky. Většina těchto účinků je mírné až střední intenzity.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost selexipagu byla hodnocena v dlouhodobé, placebem kontrolované studii fáze 3, do které bylo zařazeno 1 156 pacientů se symptomatickou PAH. Střední hodnota doby trvání léčby byla 76,4 týdne (medián 70,7 týdne) u pacientů léčených selexipagem versus 71,2 týdne (medián 63,7 týdne) u pacientů léčených placebem. Expozice selexipagu trvala až 4,2 roku.

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v pivotní klinické studii. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	<u>Velmi časté</u> (≥ 1/10)	<u>Časté</u> (≥ 1/100 až < 1/10)	<u>Méně časté</u> (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie Snížení hemoglobinu	
Endokrinní poruchy		Hyperthyroidismus Snížení thyreostimulačního hormonu (viz bod 4.4)	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu Snížení tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*		
Srdeční poruchy			Sinusová tachykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí*	Hypotenze (viz bod 4.4)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida (neinfekční)	Ucpaný nos	
Gastrointestinální poruchy	Průjem* Zvracení * Nauzea*	Bolest břicha	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Kopřivka	

		Erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti* Myalgie* Artralgie* Bolest končetin*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest	

* Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Farmakologické účinky spojené s titrací a udržovací léčbou

Nežádoucí účinky související s mechanismem účinku selexipagu byly pozorovány často, zejména během fáze individuální titrace dávky a jsou uvedeny v následující tabulce:

Nežádoucí účinky podobné účinkům prostacyklinu	Titrace		Udržovací léčba	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Bolest hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Průjem	36 %	12 %	30 %	13 %
Nauzea	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolest čelisti	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgie	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolest končetin	14 %	5 %	13 %	6 %
Zvracení	14 %	4 %	8 %	6 %
Zrudnutí	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgie	7 %	5 %	9 %	5 %

Tyto účinky jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou. Léčbu kvůli těmto nežádoucím účinkům přerušilo 7,5 % pacientů léčených selexipagem. Přibližná míra výskytu závažných nežádoucích účinků byla 2,3 % ve skupině léčené selexipagem a 0,5 % ve skupině léčené placebem. V klinické praxi bylo pozorováno, že gastrointestinální příhody reagují na protiprůjmové a antiemetické přípravky a na přípravky proti nauzei a/nebo na léčivé přípravky na funkční gastrointestinální poruchy. Příhody spojené s bolestí byly často léčeny analgetiky (jako je paracetamol).

Pokles hemoglobinu

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH se střední hodnota absolutních změn hemoglobinu při pravidelných návštěvách v porovnání s výchozími hodnotami pohybovala od -0,34 do -0,02 g/dl ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -0,05 až 0,25 g/dl ve skupině léčené placebem. Pokles hemoglobinu z výchozí koncentrace na hodnoty pod 10 g/dl byl hlášen u 8,6 % pacientů léčených selexipagem a u 5,0 % pacientů léčených placebem.

Testy funkce štítné žlázy

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH byl hyperthyroidismus hlášen u 1,6 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s žádným případem ve skupině léčené placebem (viz bod 4.4). Při většině návštěv bylo u skupiny léčené selexipagem pozorováno snížení (až do -0,3 MU/l z výchozího mediánu 2,5 MU/l) mediánu thyreostimulujícího hormonu. Ve skupině léčené placebem byla zřejmá malá změna mediánu hodnot. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně trijodothyroninu či thyroxinu.

Zvýšení srdeční frekvence

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH bylo 2 až 4 hodiny po podání dávky pozorováno přechodné zvýšení střední hodnoty srdeční frekvence o 3 až 4 tepy za minutu. Vyšetření elektrokardiogramu ukázalo sinusovou tachykardii u 11,3 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s 8,8 % ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování až 3 200 mikrogramy. Jediným hlášeným důsledkem byla mírná, přechodná nauzea. Při předávkování se podle potřeby musí přijmout podpůrná opatření. Dialýza je pravděpodobně neúčinná, protože selexipag a jeho aktivní metabolit jsou silně vázány na proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, kromě heparinu, ATC kód: B01AC27

Mechanismus účinku

Selexipag je selektivním agonistou receptoru IP, který se liší od prostacyklinu a jeho analogů. Selexipag se hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit, který je přibližně 37násobně účinnější, než selexipag. Selexipag a aktivní metabolit jsou agonisté receptoru IP s vysokou afinitou a vysokou selektivitou k receptoru IP v porovnání s jinými prostanooidovými receptory (EP₁–EP₄, DP, FP a TP). Selektivita vůči receptorům EP₁, EP₃, FP a TP je důležitá, protože tyto receptory jsou dobře popsány kontraktilními receptory v gastrointestinálním traktu a cévách. Selektivní neaktivita vůči receptorům EP₂, EP₄ a DP₁ je důležitá proto, že tyto receptory zprostředkovávají účinky oslabující imunitu.

Stimulace receptoru IP selexipagem a aktivním metabolitem vede k vasodilatačním a antiproliferativním a antifibrotickým účinkům. V modelu PAH na potkanech brání selexipag remodelaci srdce a plic a vyvolává proporční pokles tlaku v plicích a periférii, což naznačuje, že periferní vasodilace odráží farmakodynamické účinky na plice. V modelu na potkanech nevyvolává selexipag *in vitro* desenzitizaci receptoru IP ani tachyfylaxi.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

V důkladné studii QT u zdravých dobrovolníků nevykázaly opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramů selexipagu dvakrát denně žádný účinek na srdeční repolarizaci (interval QT_c) ani vodivost (intervaly PR a QRS), přičemž na srdeční frekvenci měly mírně zrychlující účinky (na placebo a dle výchozích hodnot upravené zvýšení tepové frekvence dosáhlo 6 až 7 tepů za minutu 1,5 až 3 hodiny po podání dávky 800 mikrogramů selexipagu a 9 až 10 tepů za minutu ve stejných časech po dávce 1 600 mikrogramů selexipagu).

Koagulační faktory

Ve studiích fáze 1 a 2 byl u selexipagu pozorován mírný pokles hladin von Willebrandova faktoru (vWF) v plasmě; hodnoty vWF zůstávaly nad dolním limitem normálního rozmezí.

Plicní hemodynamika

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 hodnotila hemodynamické proměnné po 17 týdnech léčby u pacientů s PAH funkční klasifikace WHO II–III, kteří současně dostávali ERA a/nebo inhibitory PDE-5. Pacienti titrující selexipag na individuálně tolerovanou dávku (vzestupy po 200 mikrogramech dvakrát denně až do dávky 800 mikrogramů dvakrát denně; n = 33) dosáhli v porovnání s placebem (n = 10) statisticky významné střední hodnoty snížení plicní cévní rezistence o 30,3 % (95% interval spolehlivosti [CI]: –44,7 %; –12,2 %; p = 0,0045) a zvýšení srdečního indexu (střední hodnota léčebného účinku) 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13; 0,83).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u pacientů s PAH

Účinky selexipagu na progresi PAH byly prokázány v multicentrické, dlouhodobé (maximální trvání expozice přibližně 4,2 roku), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 s paralelní skupinou vedené počtem příhod (event-driven study) u 1 156 pacientů se symptomatickou (WHO FC I–IV) PAH. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené placebem (n = 582) nebo selexipagem (n = 574) dvakrát denně. Dávka se zvyšovala v týdenních intervalech po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně s cílem stanovit individuální udržovací dávku (200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně).

Primárním kritériem hodnocení použitým ve studii byla doba do výskytu první příhody morbiditativní nebo mortality až do ukončení léčby. Kritériem hodnocení bylo definováno jako složené, jako kombinace úmrtí (ze všech příčin) nebo hospitalizace kvůli PAH nebo progresi PAH vedoucí k potřebě transplantace plic nebo balónkové atriální septostomie nebo zahájení parenterální léčby prostanoidy nebo chronické léčby kyslíkem nebo jiných příhod progresi nemoci (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO II nebo III) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD, 6-minute walk distance) v porovnání s výchozí hodnotou a zhoršením funkční klasifikace WHO nebo (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO III nebo IV) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD) v porovnání s výchozí hodnotou a potřebou další specifické léčby PAH.

Všechny příhody byly potvrzeny nezávislou posudkovou komisí, již nebylo známo, do které léčebné skupiny je pacient zařazen.

Střední hodnota věku byla 48,1 roku (rozmezí 18 až 80 let věku), přičemž většina účastníků byla bělošské rasy (65,0 %) a ženského pohlaví (79,8 %). 17,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 a 1,1 % ≥ 75 let. Přibližně 1 % pacientů mělo při zařazení do studie funkční klasifikaci WHO I, 46 % mělo funkční klasifikaci WHO II, 53 % funkční klasifikaci WHO III a 1 % funkční klasifikaci WHO IV.

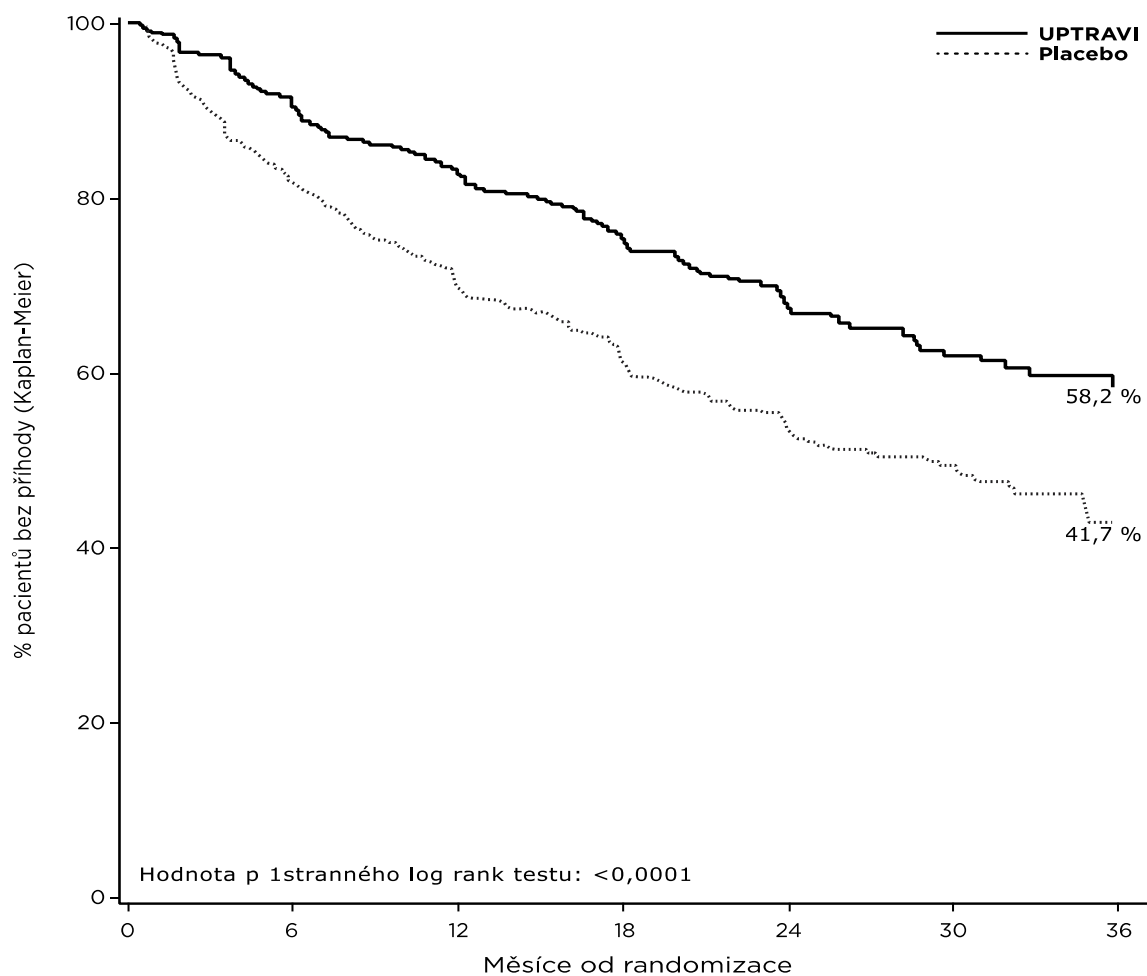
Nejčastější etiologií u populace zařazené do studie byla idiopatická nebo dědičná PAH (58 %), následovaná PAH v důsledku poruch pojivové tkáně (29 %), PAH spojenou s upravenou prostou vrozenou srdeční vadou (10 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčiva a toxiny [2 %] a HIV [1 %]).

V době zařazení do studie byla většina pacientů (80 %) léčena stabilní dávkou terapie specifické pro PAH, buď ERA (15 %) nebo inhibitory PDE-5 (32 %) nebo jak ERA, tak inhibitory PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvání dvojitě zaslepené léčby byl 63,7 týdne u skupiny léčené placebem a 70,7 týdne u skupiny léčené selexipagem. 23 % pacientů léčených selexipagem dosáhlo udržovacích dávek v rozmezí 200 až 400 mikrogramů, 31 % dosáhlo dávek v rozmezí 600 až 1 000 mikrogramů a 43 % dosáhlo dávek v rozmezí 1 200 až 1 600 mikrogramů.

Léčba selexipagem v dávce 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně vedla v porovnání s placebem ke 40% snížení (poměr rizik [HR] 0,60; 99% interval spolehlivosti [CI]: 0,46; 0,78; hodnota p jednostranného log-rank testu $< 0,0001$) výskytu morbiditních nebo mortalitních příhod až 7 dní po poslední dávce (Obrázek 1). Příznivý účinek selexipagu byl primárně přičítán snížení hospitalizací kvůli PAH a snížení jiných příhod progresi nemoci (Tabulka 1).

Obrázek 1 Kaplan-Meierovy odhady první příhody morbidity a mortality



Pacienti s přípravkem UPTRAVI:

ohrožení | 574 455 361 246 171 101 40

Pacienti s placebem:

ohrožení | 582 433 347 220 149 88 28

Tabulka 1 Výsledný souhrn příhod

Kritéria hodnocení & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: selexipag vs. placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolutní snížení rizika	Relativní snížení rizika (99% CI)	HR (99% CI)	Hodnota p
Příhoda morbidita-mortalita^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizace kvůli PAH^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progrese nemoci^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Zahájení i.v./s.c. podávání	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53

prostanoidu nebo oxygenoterapie^{b,c} n (%)						
Úmrtí do EOT + 7 dní^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Úmrtí do uzavření studie^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = interval spolehlivosti; EOT = ukončení léčby; HR = poměr rizik; i.v. = intravenózní; PAH = plicní arteriální hypertenze; s.c. = subkutánní.

(a) % pacientů s příhodou po 36 měsících = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meierův odhad})$; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; hodnota p nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

(b) % pacientů s příhodou v rámci primárního kritéria hodnocení do EOT + 7 dní; poměr rizik odhadnut pomocí Aalen-Johansenovy metody; dvoustranná hodnota p pomocí Grayova testu

(c) Zahrnuje „Potřebu transplantace plic nebo septostomie atrií“ (1 pacient léčený selexipagem a 2 léčení placebem)

(d) % pacientů s příhodou do EOT + 7 dní až do uzavření studie; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; hodnota p nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

Nárůst počtu úmrtí až do ukončení léčby + 7 dní, ale ne do uzavření studie byl dále zkoumán pomocí matematického modelování, které ukázalo, že nerovnováha v počtu úmrtí je v souladu s předpokladem neutrálního vlivu na úmrtnost z důvodu PAH a snížení nefatálních událostí.

Pozorované účinky selexipagu v porovnání s placebem na primární kritéria hodnocení byly konzistentní bez ohledu na dosaženou individualizovanou udržovací dávku, jak je prokázáno poměrem rizik u tří předem definovaných kategorií (0,60 pro 200 až 400 mikrogramů dvakrát denně; 0,53 pro 600 až 1 000 mikrogramů dvakrát denně a 0,64 pro 1 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně), což je v souladu s celkovým léčebným účinkem (0,60).

Účinnost selexipagu na primární kritérium hodnocení byla konzistentní u všech podskupin určených věkem, pohlavím, rasou, etiologií, geografickou oblastí, funkční třídou WHO i při podávání v monoterapii nebo v kombinaci s ERA nebo inhibitorem PDE-5 nebo v trojkombinaci jak s ERA, tak s inhibitorem PDE-5.

Doba do úmrtí souvisejícího s PAH nebo do hospitalizace kvůli PAH byla hodnocena jako sekundární kritérium hodnocení. Riziko příhody u tohoto kritéria hodnocení bylo v porovnání s placebem u pacientů léčených selexipagem sníženo o 30 % (poměr rizik [HR] 0,70; 99% interval spolehlivosti [CI]: 0,50; 0,98; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,0031). Procenta pacientů s příhodou ve 36. měsíci byla 28,9 % ve skupině léčené selexipagem a 41,3 % ve skupině léčené placebem, s absolutním snížením rizika 12,4 %.

Počet pacientů, u nichž do ukončení léčby bylo první příhodou úmrtí v důsledku PAH nebo hospitalizace kvůli PAH bylo 102 (17,8 %) ve skupině léčené selexipagem a 137 (23,5 %) ve skupině léčené placebem. Úmrtí v důsledku PAH jako složka kritéria hodnocení bylo pozorováno u 16 (2,8 %) pacientů léčených selexipagem a 14 (2,4 %) léčených placebem. Hospitalizace kvůli PAH byla pozorována u 86 (15,0 %) pacientů léčených selexipagem a u 123 (21,1 %) pacientů léčených placebem. Selexipag v porovnání s placebem snižoval riziko hospitalizace kvůli PAH jako první příhody (poměr rizik 0,67; 99 % interval spolehlivosti: 0,46; 0,98; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,04).

Celkový počet úmrtí ze všech příčin do uzavření studie byl 100 (17,4 %) ve skupině léčené selexipagem a 105 (18,0 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik 0,97; 99% interval spolehlivosti: 0,68; 1,39). Počet úmrtí v důsledku PAH do uzavření studie byl 70 (12,2 %) ve skupině léčené selexipagem a 83 (14,3 %) ve skupině léčené placebem.

Symptomatická kritéria hodnocení

Jako sekundární kritérium hodnocení byla hodnocena námahová kapacita. Medián výchozí 6MWD při zařazení do studie byl 376 m (rozmezí: 90 až 482 m) u pacientů léčených selexipagem a 369 m (rozmezí: 50 až 515 m) u pacientů léčených placebem. Léčba selexipagem vedla k mediánu na placebo upraveného účinku na 6MWD měřenému při minimu (tj. přibližně 12 hodin po dávce) 12 m ve 26. týdnu (99% interval spolehlivosti: 1, 24 m; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,0027). U pacientů bez souběžné léčby specifické pro PAH byl na placebo upravený léčebný účinek měřený při minimu 34 m (99% interval spolehlivosti: 10, 63 m).

Kvalita života byla hodnocena u podsouboru pacientů ve studii GRIPHON využívající dotazník Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Od zařazení do studie do 26. týdne nebyl žádný významný účinek léčby pozorován.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Upravi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci léčba plicní arteriální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu byla studována primárně u zdravých subjektů. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu jak po jednotlivé dávce, tak po opakovaném podání byla do jednotlivé dávky 800 mikrogramů a opakovaných dávek 1 800 mikrogramů dvakrát denně úměrná dávce. Po podání opakovaných dávek se rovnovážného stavu selexipagu a aktivního metabolitu dosáhlo za 3 dny. Po podání opakovaných dávek nedošlo k akumulaci v plasmě, a to ani u mateřské sloučeniny, ani u aktivního metabolitu.

U zdravých subjektů byla mezisubjektová variabilita expozice (plocha pod křivkou za dobu dávkovacího intervalu) v rovnovážném stavu 43 % u selexipagu a 39 % u aktivního metabolitu. Variabilita expozice u jednoho subjektu byla 24 % u selexipagu a 19 % u aktivního metabolitu.

Expozice selexipagu a aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u pacientů s PAH a u zdravých subjektů byly podobné. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu u pacientů s PAH nebyla ovlivněna závažností nemoci a neměnila se v čase.

Absorpce

Selexipag se rychle absorbuje a hydrolyzuje se prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit.

Maximálních pozorovaných plasmatických koncentrací selexipagu a jeho aktivního metabolitu se po perorálním podání dosáhne během 1 až 3 hodin, respektive 3 až 4 hodin.

Absolutní biologická dostupnost selexipagu u lidí je přibližně 49 %. To je pravděpodobně důsledkem first pass efektu selexipagu, protože plazmatické koncentrace aktivního metabolitu jsou po podání stejné perorální a intravenózní dávky podobné.

Za přítomnosti potravy byla expozice selexipagu po jednotlivé dávce 400 mikrogramů zvýšena o 10 % u osob bělošské rasy a snížena o 15 % u Japonců, zatímco expozice aktivnímu metabolitu byla snížena o 27 % (osoby bělošské rasy) a 12 % (Japonci). Více subjektů hlásilo nežádoucí účinky po podání nalačno, než po podání po jídle.

Distribuce

Selexipag a jeho aktivní metabolit se silně váží na plasmatické proteiny (přibližně 99 % celkem a stejnou měrou na albumin a alfa1-kyselý glykoprotein). Distribuční objem selexipagu v rovnovážném stavu je 11,7 litru.

Biotransformace

Selexipag se v játrech a ve střevě hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit. Oxidační metabolizace katalyzovaná zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4 vede k tvorbě hydroxylovaných a dealkylovaných produktů. Glukuronidace aktivního metabolitu se účastní UGT1A3 a UGT2B7. S výjimkou aktivního metabolitu nepřesahuje žádný z metabolitů cirkulujících v lidské plasmě 3 % celkového materiálu souvisejícího s léčivem. Jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s PAH je po perorálním podání v rovnovážném stavu expozice aktivnímu metabolitu přibližně 3- až 4krát vyšší, než expozice mateřské látky.

Eliminace

Eliminace selexipagu probíhá hlavně metabolizací se střední hodnotou biologického poločasu 0,8 až 2,5 hodiny. Biologický poločas aktivního metabolitu je 6,2 až 13,5 hodiny. Celková tělesná clearance selexipagu je 17,9 l/h. Vyloučení u zdravých subjektů bylo úplné 5 dní po podání a docházelo k němu primárně stolicí (počítáno na 93 % podané dávky) v porovnání s 12 % vyloučenými močí.

Zvláštní populace

U zdravých subjektů ani u pacientů s PAH nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv pohlaví, rasy, věku ani tělesné hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktivního metabolitu.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bylo pozorováno 1,4- až 1,7násobné zvýšení expozice (maximální plasmatické koncentrace a plocha pod křivkou průběhu koncentrace v plasmě v čase) selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu.

Porucha funkce jater

U subjektů s mírnou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater byla expozice selexipagu v porovnání se zdravými subjekty 2krát, respektive 4krát vyšší. Expozice aktivnímu metabolitu u subjektů s mírnou poruchou funkce jater zůstávala téměř nezměněna a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater byla dvojnásobná. Selexipag se podával pouze 2 subjektům s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater. Expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu u těchto dvou subjektů byla podobná expozici u subjektů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater.

Na základě modelování a simulačních údajů ze studie u subjektů s poruchou funkce jater se předpokládá, že expozice selexipagu v rovnovážném stavu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) po režimu podávání jednou denně bude přibližně 2krát vyšší, než u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Předpokládá se, že expozice aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u těchto pacientů při režimu podávání jednou denně bude podobná jako u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Subjekty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) vykazovaly podobnou predikovanou expozici v rovnovážném stavu jako subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater při režimu podávání jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích toxicity opakovaných dávek u hlodavců vyvolal silný pokles krevního tlaku jako důsledek přehnaného farmakologického účinku přechodné klinické projevy a snížení spotřeby krmiva a přírůstku tělesné hmotnosti. U dospělých a mladých psů byly jako hlavní cílové orgány po léčbě selexipagem zjištěna střeva a kosti/kostní dřev. U mladých psů bylo zjištěno zpoždění uzavření

femorální a/nebo tibiální epifyzální růstové destičky. Hladina, při které se nepozoruje žádný nežádoucí účinek, nebyla stanovena. U mladých psů byla sporadicky pozorována intususcepce v důsledku účinků na motilitu střev souvisejících s prostacyklinem. Rozmezí bezpečnosti upravené na potenci receptoru IP u aktivního metabolitu bylo 2násobné (založeno na celkové expozici) ve vztahu k terapeutické expozici u lidí. Toto nebylo ve studiích toxicity na myších a potkanech zjištěno. Vzhledem k druhově specifické citlivosti u psů ohledně vzniku intususcepce se toto zjištění nepovažuje za relevantní pro dospělé lidi.

Má se za to, že zvýšená osifikace kostí a související změny v kostní dřeni ve studiích na psech je důsledkem aktivace receptorů EP₄ u psů. Protože lidské receptory EP₄ nejsou selexipagem ani jeho aktivním metabolitem aktivovány, je tento účinek druhově specifický, a proto není pro lidi relevantní.

Selexipag a aktivní metabolit nejsou na základě celkových důkazů z provedených studií genotoxicity genotoxické.

Ve dvouletých studiích karcinogenity vyvolával selexipag zvýšenou incidenci adenomů štítné žlázy u myši a adenomů Leydigových buněk u potkanů. Mechanismus je specifický pro hlodavce. Pouze u potkanů byla po dvou letech léčby zaznamenána tortuozita retinálních arteriol. Z mechanického hlediska se má za to, že je tento účinek vyvolán celoživotní vasodilatací a následnými změnami v oční hemodynamice. Další histopatologické nálezy byly u selexipagu pozorovány pouze při expozicích dostatečně přesahujících maximální expozici u lidí, což ukazuje na malou relevanci pro lidi.

Ve studii fertility provedené na potkanech bylo při expozicích 173násobně přesahujících terapeutické expozice (na základě celkové expozice) pozorováno prodloužení ovulačních cyklů vedoucí k nárůstu počtu dnů do kopulace, hladina při které se nepozoruje žádný účinek byla 30krát vyšší než při terapeutické expozici. Jinak parametry fertility ovlivněny nebyly.

Selexipag nebyl u potkanů ani králíků teratogenní (rozmezí expozice nad terapeutickou expozicí bylo 13násobné u selexipagu a 43násobné u aktivního metabolitu, založeno na celkové expozici). Bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s prostacyklinovým IP receptorem bylo 20 pro fertilitu a 5 u potkanů a 1 u králíků (na základě volné expozice) pro embryofetální vývoj, při adaptaci na rozdíly v potenci receptorů. Ve studii pre-/postnatálního vývoje u potkanů nevyvolával selexipag žádné účinky na reprodukční funkce matek a potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421),
kukuřičný škrob,
částečně substituovaná hyprolosa,
hyprolosa,
magnesium-stearát.

Potah tablety

Uptravi 200 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
žlutý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 400 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,

oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 600 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172),
černý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 800 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
žlutý oxid železitý (E172),
černý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172),
žlutý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
černý oxid železitý (E172),
červený oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
žlutý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahovaná tableta:

Hypromelosa,
propylenglykol,
oxid titaničitý (E171),
černý oxid železitý (E172),
červený oxid železitý (E172),
žlutý oxid železitý (E172),
karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z polyamidu / hliníku / HDPE / PE s vloženým vysoušedlem / HDPE uzavřený hliníkovou fólií.

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety

Papírové krabičky s 10 nebo 60 potahovanými tabletami a 60 nebo 140 potahovanými tabletami (titrační balení).

Uptravi 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1 000 mikrogramů, 1 200 mikrogramů, 1 400 mikrogramů a 1 600 mikrogramů potahované tablety

Papírové krabičky se 60 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. května 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Červenec 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.