



SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Uptravi[®], 200 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 400 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 600 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 800 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 1000 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 1200 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 1400 mikrograma, film tablete
Uptravi[®], 1600 mikrograma, film tablete

Janssen Cilag Predstavništvo

Broj 125/22

Datum 27.03.2022.

INN: seleksipag

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Uptravi, 200 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 200 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 400 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 400 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 600 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 600 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 800 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 800 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 1000 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1000 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 1200 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1200 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 1400 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1400 mikrograma seleksipaga.

Uptravi, 1600 mikrograma, film tablete

Jedna film tableta sadrži 1600 mikrograma seleksipaga.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.


3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Uptravi, 200 mikrograma, film tablete

Okrugle, svetlo žute, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „2“ na jednoj strani.

Uptravi, 400 mikrograma, film tablete



Okrugle, crvene, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „4“ na jednoj strani.

Upravi, 600 mikrograma, film tablete

Okrugle, svetlo ljubičaste, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „6“ na jednoj strani.

Upravi, 800 mikrograma, film tablete

Okrugle, zelene, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „8“ na jednoj strani.

Upravi, 1000 mikrograma, film tablete

Okrugle, narandžaste, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „10“ na jednoj strani.

Upravi, 1200 mikrograma, film tablete

Okrugle, tamno ljubičaste, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „12“ na jednoj strani.

Upravi, 1400 mikrograma, film tablete

Okrugle, tamno žute, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „14“ na jednoj strani.

Upravi, 1600 mikrograma, film tablete

Okrugle, braon, film tablete prečnika 7,3 mm, sa utisnutim „16“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Upravi je indikovano za dugotrajno lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod odraslih pacijenta sa funkcionalnom klasom (FK) II—III prema SZO (engl. *World Health Organisation functional class*, WHO FC), bilo kao kombinovana terapija kod pacijenata kod kojih bolest nije dovoljno kontrolisana antagonistom endotelinskih receptora (engl. *endothelin receptor antagonist*, ERA) i/ili inhibitorom fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5), ili kao monoterapija kod pacijenta koji nisu podobni za ove terapije.

Efikasnost je pokazana u populaciji sa PAH uključujući idiopatsku i naslednu PAH, PAH povezanu sa poremećajima vezivnog tkiva i PAH povezanu sa korigovanom jednostavnom urođenom srčanom manom (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene


Lečenje treba da započne i nadzire isključivo lekar sa iskustvom u lečenju PAH.

Doziranje

Individualizovana titracija doze

Svakom pacijentu treba postepeno povećavati dozu do maksimalne tolerantne doze, koja može biti u rasponu od 200 mikrograma dva puta dnevno do 1600 mikrograma dva puta dnevno (individualizovana doza održavanja).

Preporučena početna doza je 200 mikrograma dva puta dnevno, u razmaku od približno 12 sati. Doza se povećava u koracima od 200 mikrograma dva puta dnevno, obično u intervalima od nedelju dana. Na početku lečenja i pri svakom koraku povećanja doze, preporučuje se da se prva doza uzme uveče. Tokom titracije doze može doći do nekih neželjenih reakcija zbog načina delovanja seleksipaga (kao što su glavobolja, dijareja, mučnina i povraćanje, bol u vilici, mialgija, bol u ekstremitetima, artralgijska i naleti crvenila). One su obično prolazne ili se mogu zbrinuti simptomatskom terapijom (videti odeljak 4.8). Međutim, ako pacijent dostigne dozu koju ne toleriše, dozu treba smanjiti na prethodnu dozu.



Kod pacijenata kod kojih je povećavanje doze ograničeno iz drugih razloga, a ne usled neželjenih reakcija povezanih sa načinom delovanja seleksipaga, može se razmotriti ponovni pokušaj postepenog povećavanja doze do maksimalne individualne tolerantne doze do najviše 1600 mikrograma, dva puta dnevno.

Individualizovana doza održavanja

Potrebno je održavati maksimalnu tolerantnu dozu dostignutu tokom titracije. Ako se terapija vremenom slabije podnosi pri datoj dozi, treba razmotriti simptomatsku terapiju i/ili smanjenje doze na prethodnu manju dozu.

Prekid i prestanak terapije

Ako se doza propusti, treba je uzeti što je pre moguće. Propuštenu dozu ne treba uzeti ako je sledeća planirana doza u periodu od oko 6 sati.

Ako se terapija propusti tokom 3 ili više dana, potrebno je ponovo uvesti nižu dozu leka Upravi, a onda je postepeno povećavati.

Iskustvo sa naglim prekidom terapije seleksipagom kod pacijenata sa PAH-om je ograničeno. Nema uočenih dokaza o akutnom pogoršanju bolesti usled naglog prekida terapije (engl. *rebound*).

Međutim, ukoliko se donese odluka o obustavljanju primene leka Upravi, to treba učiniti postepeno uz istovremeno uvođenje alternativne terapije.

Prilagođavanje doze prilikom istovremene primene sa umerenim inhibitorima CYP2C8

Kada se seleksipag primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP2C8 (na primer, klopidogrel, deferasiroks i teriflunomid), potrebno je smanjiti dozu leka Upravi na jednom dnevno. Ukoliko se terapija u primenjenoj dozi ne toleriše, treba razmotriti primenu simptomatske terapije i/ili smanjenje doze na sledeću nižu dozu. Treba se vratiti na učestalost doziranja od dva puta dnevno kada se istovremena primena sa umerenim inhibitorima CYP2C8 obustavi (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje režima doziranja kod starijih osoba (videti odeljak 5.2). Kliničko iskustvo sa pacijentima starijim od 75 godina je ograničeno, stoga, lek Upravi treba oprezno primenjivati u ovoj populaciji (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Seleksipag ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh klasa C*; videti odeljak 4.4). Za pacijente sa umerenim oštećenjem jetre (*Child-Pugh klasa B*) početna doza leka terapije treba da bude 200 mikrograma jednom dnevno, a zatim je treba povećavati u razmacima od nedelju dana u koracima od 200 mikrograma jednom dnevno, sve do pojave neželjenih reakcija povezanih sa načinom delovanja seleksipaga koje se ne mogu tolerisati ili zbrinuti lekovima. Nije potrebno prilagođavanje režima doziranja kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (*Child-Pugh klasa A*).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje režima doziranja kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna promena početne doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 mL/min/1,73 m²); titraciju doze kod ovih pacijenata treba sprovesti s oprezom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost seleksipaga kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nisu još utvrđene. Nema raspoloživih podataka. Primena seleksipaga u pedijatrijskoj populaciji se ne preporučuje. Ispitivanja na

životinjama pokazala su povećan rizik od intususcepcije, ali klinička relevantnost ovih nalaza nije poznata (videti odeljak 5.3).

Način primene

Oralna primena.

Film tablete treba uzimati oralno ujutro i uveče. Radi povećanja tolerancije, preporučuje se da se lek Upravi uzima sa hranom, a da se na početku svake faze povećanja doze, prva doza uzme uveče.

Tablete ne treba lomiti, drobiti ili žvakati.

Tablete treba progutati sa vodom.

Pacijente koji su slabovidni ili slepi treba uputiti da zatraže pomoć od druge osobe kada uzimaju lek Upravi tokom perioda titracije.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina.
- Infarkt miokarda u prethodnih 6 meseci.
- Dekompenzovana srčana insuficijencija, ako nije pod strogim medicinskim nadzorom.
- Teške aritmije.
- Cerebrovaskularni događaji (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar) u prethodna 3 meseca.
- Urođeni ili stečeni defekti zalistaka sa klinički relevantnim poremećajima funkcije miokarda koji nisu povezani sa plućnom hipertenzijom.
- Istovremena primena jakih inhibitora CYP2C8 (npr. gemfibrozil, videti odeljak 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipotenzija

Seleksipag ima vazodilaciona svojstva, što može dovesti do snižavanja krvnog pritiska. Pre propisivanja leka Upravi lekari treba pažljivo da razmotre da li na pacijente sa određenim osnovnim stanjima mogu negativno uticati vazodilacioni efekti (npr. pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji ili sa hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom isticanja krvi iz leve komore ili autonomnom disfunkcijom) (videti odeljak 4.8).

Hipertireoidizam

Hipertireoidizam je primećen kod terapije lekom Upravi. U slučaju pojave znakova ili simptoma hipertireoidizma preporučuju se ispitivanja funkcije tiroidne žlezde prema kliničkim indikacijama (videti odeljak 4.8).

Plućna venska okluzija

Slučajevi plućnog edema su prijavljeni pri primeni vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kod pacijenata sa plućnom venskom okluzijom. Shodno tome, ako se znakovi plućnog edema pojave pri primeni leka Upravi kod pacijenata sa PAH, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne veno-okluzivne bolesti. Ako se ona potvrdi, treba obustaviti terapiju.

Stariji pacijenti (> 65 godina)

Kliničko iskustvo sa primenom seleksipaga kod pacijenata starijih od 75 godina je ograničeno, stoga lek Upravi treba koristiti oprezno u ovoj populaciji (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema kliničkog iskustva sa primenom seleksipaga kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C), stoga lek ne treba koristiti kod tih pacijenata. Izloženost seleksipagu i njegovim aktivnim metabolitima je povećana kod ispitanika sa umerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B; videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre, lek Upravi treba primenjivati jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), titraciju treba sprovoditi oprezno. Nema iskustva sa lekom Upravi kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 5.2), stoga lek Upravi ne treba koristiti kod tih pacijenata.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste delotvornu kontracepciju dok uzimaju seleksipag (videti odeljak 4.6).

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih lekova na seleksipag

Seleksipag se hidrolizuje u svoj aktivni metabolit putem karboksilesteraza (videti odeljak 5.2). I seleksipag i njegov aktivni metabolit prolaze oksidativni metabolizam uglavnom putem CYP2C8 i u manjoj meri putem CYP3A4. Glukuronidaciju aktivnog metabolita katalizuju UGT1A3 i UGT2B7. Seleksipag i njegov aktivni metabolit su supstrati OATP1B1 i OATP1B3. Seleksipag je slabi supstrat P-gp efluksne pumpe. Aktivni metabolit je slabi supstrat proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP).

Varfarin ne utiče na farmakokinetiku seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita.

Inhibitori CYP2C8

U prisustvu gemfibrozila, snažnog inhibitora CYP2C8, primenjenog u dozi od 600 mg dva puta dnevno, izloženost seleksipagu se povećala približno 2 puta, dok se izloženost aktivnom metabolitu, koji daje glavni doprinos efikasnosti, povećala približno 11 puta. Istovremena primena leka Upravi sa snažnim inhibitorima CYP2C8 (npr. gemfibrozilom) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena leka Upravi sa klopidogrelom (inicijaciona doza od 300 mg ili doza održavanja od 75 mg jednom dnevno), umerenog inhibitora CYP2C8, nije imala relevantan uticaj na izloženost seleksipagu, dok se izloženost aktivnom metabolitu povećala približno 2,2 i 2,7 puta nakon inicijacione i doze održavanja, redom. Učestalost premele leka Upravi treba smanjiti na jednom dnevno prilikom istovremene primene sa umerenim CYP2C8 inhibitorima (na primer, klopidogrel, deferasiroks, teriflunomid). Treba se vratiti se na učestalost doziranja od dva puta dnevno kada se istovremeno primenjuje sa umerenim inhibitorima CYP2C8 obustavi (videti odeljak 4.2).

Induktori CYP2C8

U prisustvu rifampicina, induktora CYP2C8 (i UGT enzima), primenjenog u dozi od 600 mg jednom dnevno, izloženost seleksipagu se nije promenila, dok se izloženost aktivnom metabolitu smanjila za pola. Može biti potrebno podešavanje doze seleksipaga kod istovremene primene induktora CYP2C8 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina).



Inhibitori UGT1A3 i UGT2B7

Efekat snažnih inhibitora UGT1A3 i UGT2B7 (valproinske kiseline, probenecida, i flukonazola) na izloženost seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu nije ispitivan. Potreban je oprez kad se ti lekovi primenjuju istovremeno sa lekom Uptravi. Moguća farmakokinetička interakcija sa snažnim inhibitorima UGT1A3 i UGT2B7 se ne može isključiti.

Inhibitori i induktori CYP3A4

U prisustvu lopinavira/ritonavira, snažnih inhibitora CYP3A4, primenjenih u dozama od 400 mg /100 mg dva puta dnevno, izloženost seleksipagu se povećala približno 2 puta, dok se izloženost aktivnom metabolitu seleksipaga nije promenila. S obzirom da je aktivni metabolit 37 puta potentniji, ovaj efekat nije klinički relevantan. Pošto snažni inhibitor CYP3A4 nije uticao na farmakokinetiku aktivnog metabolita, što upućuje na zaključak da put CYP3A4 nije važan za eliminaciju aktivnog metabolita, ne očekuje se uticaj induktora CYP3A4 na farmakokinetiku aktivnog metabolita.

Specifične terapije za PAH

U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 kod pacijenata sa PAH, primena seleksipaga u kombinaciji sa ERA i inhibitorom PDE-5 imala je za rezultat 30% nižu izloženost aktivnom metabolitu.

Inhibitori transportera (lopinavir/ritonavir)

Pri primeni lopinavira/ritonavira, snažnih inhibitora OATP (OATP1B1 i OATP1B3) i P-gp, u dozama od 400 mg/100 mg dva puta dnevno, izloženost seleksipagu se povećala približno 2 puta, dok se izloženost aktivnom metabolitu seleksipaga nije promenila. S obzirom da je većina farmakološkog dejstva vođena aktivnim metabolitom, ovaj efekat nije klinički relevantan.

Efekat seleksipaga na druge lekove

Seleksipag i njegov aktivni metabolit ne inhibiraju i ne indukuju enzime citohroma P450 i transportne proteine na klinički relevantnim koncentracijama.

Antikoagulansi ili inhibitori agregacije trombocita

Seleksipag je inhibitor agregacije trombocita *in vitro*. U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 kod pacijenata sa PAH nije uočen povećan rizik od krvarenja sa seleksipagom u poređenju sa placebom, uključujući i pri primene seleksipaga sa antikoagulansima (kao što su heparinski i kumarinski antikoagulansi) ili inhibitorima agregacije trombocita. U ispitivanju sa zdravim ispitanicima seleksipag (400 mikrograma dva puta dnevno) nije promenio izloženost S-varfarinu (supstrat CYP2C9) ili R-varfarinu (supstrat CYP3A4) nakon pojedinačne doze od 20 mg varfarina. Seleksipag nije uticao na farmakodinamski efekat varfarina na internacionalni normalizovani odnos.

Midazolam

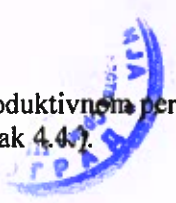
U stanju ravnoteže posle postepenog povećavanja doze seleksipaga do 1600 mikrograma dva puta dnevno, nisu uočene klinički relevantne promene u izloženosti midazolamu, osetljivom supstratu CYP3A4 u crevima i jetri, ili njegovom metabolitu 1-hidroksimidazolamu. Istovremena primena seleksipaga i supstrata CYP3A4 ne zahteva podešavanje doze.

Hormonski kontraceptivi

Specifična ispitivanja interakcija leka sa hormonskim kontraceptivima nisu sprovedena. S obzirom da seleksipag nije uticao na izloženost supstratima CYP3A4, midazolamu i R-varfarinu, niti supstratu CYP2C9, S-varfarinu, ne očekuje se smanjena efikasnosti hormonskih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu



Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efektivnu kontracepciju tokom uzimanja seleksipaga (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi seleksipaga kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Seleksipag i njegov glavni metabolit pokazali su *in vitro* 20 do 80 puta manju potentnost prostaciklinskih (IP) receptora kod životinjskih vrsta korišćenih za testiranje reproduktivne toksičnosti u poređenju sa ljudima. Stoga su granice bezbednosti za moguće efekte na reprodukciju posredovane IP receptorima shodno tome manje nego za efekte koji nisu povezani sa IP receptorima (videti odeljak 5.3).

Ne preporučuje se da se lek Upravi koristi tokom trudnoće ili kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se seleksipag ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Kod pacova se seleksipag i njegovi metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po odojče. Lek Upravi ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema raspoloživih kliničkih podataka. U ispitivanjima na pacovima seleksipag u visokim dozama je prouzrokovao prolazne poremećaje estrusnih ciklusa koji nisu uticali na plodnost (videti odeljak 5.3). Relevantnost za ljude nije poznata.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Upravi ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Klinički status pacijenta i profil neželjenih reakcija seleksipaga (poput glavobolje ili hipotenzije, videti odeljak 4.8) treba imati na umu kad se razmatra pacijentova sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, dijareja, mučnina i povraćanje, bol u vilici, mijalgija, bol u ekstremitetima, artralgija i naleti crvenila. Te reakcije su češće tokom faze postepenog povećavanja doze. Većina tih reakcija je blagog do umerenog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost seleksipaga procenjena je u dugoročnom, placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 koje je obuhvatilo 1156 pacijenata sa simptomatskom PAH. Srednja vrednost trajanja terapije je bila 76,4 nedelje (medijana 70,7 nedelja) za pacijente koji su primali seleksipag, u odnosu na 71,2 nedelje (medijana 63,7 nedelje) za pacijente koji su primali placebo. Izloženost seleksipagu trajala je do 4,2 godine.

Neželjene reakcije iz pivotalnog kliničkog ispitivanja prikazane su u tabeli u nastavku. Neželjene reakcije su klasifikovane prema klasi sistema organa (*System Organ Class*) i prikazane u opadajućem smeru u odnosu na ozbiljnost neželjene reakcije. Učestalosti su definisane po principu: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$).

Klasa sistema organa	<u>Veoma često</u>	<u>Često</u>	<u>Povremeno</u>
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija Smanjena koncentracija hemoglobina	
Endokrini poremećaji		Hipertireoidizam Smanjena vrednost tiroidnog stimulišućeg hormona	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit Smanjenje telesne mase	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja*		
Kardiološki poremećaji			Sinusna tahikardija
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila*	Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazofaringitis (neinfektivnog porekla)	Nazalna kongestija	
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja* Povraćanje* Mučnina*	Bol u abdomenu	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Urtikarija Eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u vilici* Mijalgija* Artralgija* Bol u ekstremitetima*		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Bol	

* Videti odeljak: Opis odabranih neželjena reakcija.

Opis odabranih neželjena reakcija

Farmakološki efekti povezani sa titracijom i terapijom za održavanje

Neželjena reakcije povezane sa načinom delovanja seleksipaga uočene su često, naročito tokom faze individualizovane titracije doze i navedene su u tabeli u nastavku:

Neželjene reakcije povezane sa sličnošću sa prostaciklinima	Titracija		Održavanje	
	Seleksipag	Placebo	Seleksipag	Placebo
Glavobolja	64%	28%	40%	20%
Dijareja	36%	12%	30%	13%
Mučnina	29%	13%	20%	10%
Bol u vilici	26%	4%	21%	4%
Mijalgija	15%	5%	9%	3%
Bol u ekstremitetima	14%	5%	13%	6%
Povraćanje	14%	4%	8%	6%

Naleti crvenila	11%	4%	10%	3%
Artralgija	7%	5%	9%	5%

Ovi efekti su obično prolazni ili se mogu zbrinuti simptomatskom terapijom. Zbog tih neželjenih reakcija 7,5% pacijenata koji su primali seleksipag su prekinuli lečenje. Približna stopa ozbiljnih neželjenih reakcija bila je 2,3% u grupi koja je primala seleksipag, a 0,5% u grupi koja je primala placebo. U kliničkoj praksi je uočeno da gastrointestinalni događaji reaguju na lekove protiv dijareje, protiv povraćanja i protiv mučnine i/ili lekove za funkcionalne gastro-intestinalne poremećaje. Događaji povezani sa bolom su često bili lečeni analgeticima (kao što je paracetamol).

Smanjena koncentracija hemoglobina

U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 sa pacijentima sa PAH srednje vrednosti apsolutnih promena hemoglobina na redovnim posetama u poređenju sa početnim vrednostima bile su u rasponu od -0,34 do -0,02 g/dL u grupi koja je primala seleksipag, u poređenju sa -0,05 do 0,25 g/dL u grupi koja je primala placebo. Pad koncentracije hemoglobina u odnosu na početne vrednosti na ispod 10 g/dL je prijavljen kod 8,6% pacijenata lečenih seleksipagom i kod 5,0% pacijenata lečenih placebom.

Testovi funkcije tiroidne žlezde

U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 na pacijentima sa PAH, hipertireoza je prijavljena kod 1,6% pacijenata u grupi koja je primala seleksipag a u grupi koja je primala placebo nije zabeležen nijedan slučaj (videti odeljak 4.4). Smanjenje medijane vrednosti tiroidnog stimulišućeg hormona (do -0,3 mU/L od početne medijane od 2,5 mU/L) uočeno je na većini poseta u grupi koja je primala seleksipag. U grupi koja je primala placebo bile su vidljive male promene vrednosti medijane. Nije bilo promena srednjih vrednosti trijodtironina ili tiroksina ni u jednoj grupi.

Povećanje frekvence rada srca

U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 kod pacijenta sa PAH uočeno je prolazno povećanje srednje vrednosti srčane frekvencije od 3-4 otkucaja u minutu 2-4 sata poslije uzimanja doze. Ispitivanja elektrokardiogramom pokazala su sinusnu tahikardiju kod 11,3% pacijenata u grupi koja je primala seleksipag u poređenju sa 8,8% u grupi koja je primala placebo (videti odeljak 5.1).

Hipotenzija

U placebom kontrolisanom ispitivanju Faze 3 na pacijentima sa PAH, hipotenzija je prijavljena kod 5,8% pacijenata u grupi koja je primala seleksipag u poređenju sa 3,8 % u grupi koja je primala placebo. Srednje apsolutne promene sistolnog krvnog pritiska pri redovnim posetama u poređenju sa početnim vrednostima kretale su se od -2,0 do -1,5 mmHg u grupi koja je primala seleksipag u poređenju sa -1,3 do 0,0 mmHg u grupi koja je primala placebo, a u dijastolnom krvnom pritisku od -1,6 do -0,1 mmHg u grupi koja je primala seleksipag u poređenju sa -1,1 do 0,3 mmHg u grupi koja je primala placebo. Smanjenje sistolnog krvnog pritiska ispod 90 mmHg je zabeleženo kod 9,7% pacijenata u grupi koja je primala seleksipag u poređenju sa 6,7% pacijenata koji su primali placebo.

Dugoročna bezbednost

Od 1156 pacijenata koji su učestvovali u pivotalnom kliničkom ispitivanju, 709 pacijenata je uključeno u dugoročno, otvoreno, produženo ispitivanje (330 pacijenata koji su nastavili terapiju seleksipagom iz GRIPHON ispitivanja i 379 pacijenata koji su dobijali placebo u GRIPHON ispitivanju i koji su prebačeni na seleksipag). Dugoročno praćenje pacijenata lečenih seleksipagom, sa medijanom trajanja terapije od 30,5 meseci i do maksimum 103 meseca, pokazalo je bezbednosni profil koji je bio sličan posmatranom u pivotalnom kliničkom ispitivanju opisanom iznad.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave

svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi predoziranja do 3200 mikrograma. Jedina prijavljena posledica je bila blaga prolazna mučnina. U slučaju predoziranja moraju se primeniti suportivne mere prema potrebi. Nije verovatno da će dijaliza biti delotvorna zbog velikog stepena vezivanja seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antitrombotička sredstva, inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin

ATC šifra: B01AC27

Mehanizam dejstva

Seleksipag je selektivni agonist IP receptora različit od prostaciklina i njegovih analoga. Seleksipag hidrolizuju karboksilesteraze čime nastaje njegov aktivni metabolit koji je približno 37 puta potentniji od seleksipaga. Seleksipag i aktivni metabolit su agonisti velikog afiniteta za IP receptor sa visokom selektivnošću za IP receptor u odnosu na druge prostanoide receptore (EP₁-EP₄, DP, FP i TP). Selektivnost u odnosu na EP_x, EP₃, FP i TP je važna jer su to dobro poznati receptori za kontrakcije u gastrointestinalnom traktu i krvnim sudovima. Selektivnost u odnosu na EP₂, EP₄ i DPi je važna jer ovi receptori posreduju imunosupresivne efekte.

Stimulacija IP receptora seleksipagom i aktivnim metabolitom dovodi do vazodilatacionih kao i antiproliferativnih i antifibrotičkih dejstava. Seleksipag sprečava remodelovanje srca i pluća na modelu pacova PAH i prouzrokuje proporcionalno smanjenje plućnog i perifernog pritiska, što ukazuje da periferna vazodilatacija odražava plućna farmakodinamska dejstva. Seleksipag ne prouzrokuje desenzibilizaciju IP receptora *in vitro* ni tahifilaksu na modelu pacova.

Farmakodinamska dejstva

Elektrofiziologija srca

U temeljnom ispitivanju QT intervala na zdravim ispitanicima, ponovljene doze od 800 i 1600 mikrograma seleksipaga dva puta dnevno nisu pokazale efekat na repolarizaciju srca (QT_c interval) ili provođenje (PR i QRS intervali), a imale su blagi efekat ubrzanja rada srca (povećanje frekvencije, placebo korigovano i prilagođeno početnim vrednostima, dostiglo je 6-7 otkucaja u minutu 1,5 do 3 sata posle uzimanja doze od 800 mikrograma seleksipaga a 9-10 otkucaja u minutu u isto vreme nakon uzimanja 1600 mikrograma seleksipaga).

Faktori koagulacije

U studijama Faze 1 i 2 uočeno je blago smanjenje vrednosti Von Willebrand faktora (vWF) u plazmi sa seleksipagom; vrednosti vWF zadržale su se iznad donje granice normalnog raspona.



Plućna hemodinamika

U dvostruko slepom placebom kontrolisanom kliničkom ispitivanju Faze 2 procenjivale su se hemodinamske varijable posle 17 nedelja terapije kod pacijenata sa PAH sa funkcionalnom klasom II—III prema SZO koji su istovremeno primali ERA i/ili inhibitore PDE-5. Pacijenti kojima se seleksipag titirao do individualno tolerisane doze (u koracima povećanja od 200 mikrograma dva puta dnevno do 800 mikrograma dva puta dnevno; N = 33) postigli su statistički značajno smanjenje srednje vrednosti plućnog vaskularnog otpora od 30,3% (95% interval pouzdanosti [CI]: -44,7%; -12,2%; p = 0,0045), kao i povećanje srčanog indeksa (srednja vrednost terapijskog efekta) od 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13; 0,83) u poređenju sa placebom (N = 10).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost kod pacijenata sa PAH

Dejstvo seleksipaga na progresiju PAH pokazano je u multicentričnom, dugoročnom (najduže trajanje izloženosti približno 4,2 godine), dvostruko slepom, placebom kontrolisanom, događajima vođenom, ispitivanju Faze 3 u paralelnim grupama na 1156 pacijenata sa simptomatskom PAH (funkcionalna klasa I- IV prema SZO). Pacijenti su bili randomizovani da primaju ili placebo (N = 582) ili seleksipag (N = 574) dva puta dnevno. Doza je bila povećavana u nedeljnim intervalima u koracima povećanja od 200 mikrograma dva puta dnevno kako bi se odredila individualna doza održavanja (200-1600 mikrograma dva puta dnevno).

Primarna krajnja tačka ispitivanja bila je vreme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta do kraja terapije, definisana kao kompozitna tačka koja obuhvata smrt (nezavisno od uzroka); ili hospitalizaciju zbog PAH; ili progresiju PAH zbog koje postoji potreba za transplantacijom pluća ili balon atrijalnom septostomijom; ili započinjanje terapije parenteralnim prostanoidima ili hronična terapija kiseonikom; ili druge događaje progresije bolesti (pacijenti sa početnom funkcionalnom klasom II ili III prema SZO) potvrđene smanjenjem distance pređene tokom 6-minutnog testa hoda (6MWD) u odnosu na početnu vrednost ($\geq 15\%$) i pogoršanje funkcionalne klase SZO ili (pacijenti sa početnom funkcionalnom klasom III ili IV prema SZO) potvrđeno smanjenjem 6MWD u odnosu na početnu vrednosti ($\geq 15\%$) i potrebom za dodatnim lekovima za PAH.

Svi događaji bili su potvrđeni od strane nezavisne komisije za procenu, kojoj nije otkrivena dodeljena terapija.

Srednja vrednost godina života je bila 48,1 godina (raspon 18-80 godina starosti), većina ispitanika su bili belci (65,0%) i ženskog pola (79,8%). 17,9% pacijenata je imalo ≥ 65 godina života a 1,1% ≥ 75 godina. Približno 1% pacijenata je bio sa funkcionalnom klasom I prema SZO, 46% sa FK II prema SZO, 53% sa FK III prema SZO i 1% sa FK IV prema SZO na početku ispitivanja.

U ispitivanoj populaciji najčešća etiologija je bila idiopatska ili nasledna PAH (58%), zatim PAH zbog bolesti vezivnog tkiva (29%) PAH povezana sa korigovanom jednostavnom urođenom srčanom manom (10%), te PAH povezan sa drugom etiologijom (lekovi i toksini [2%] i HIV [1%]).

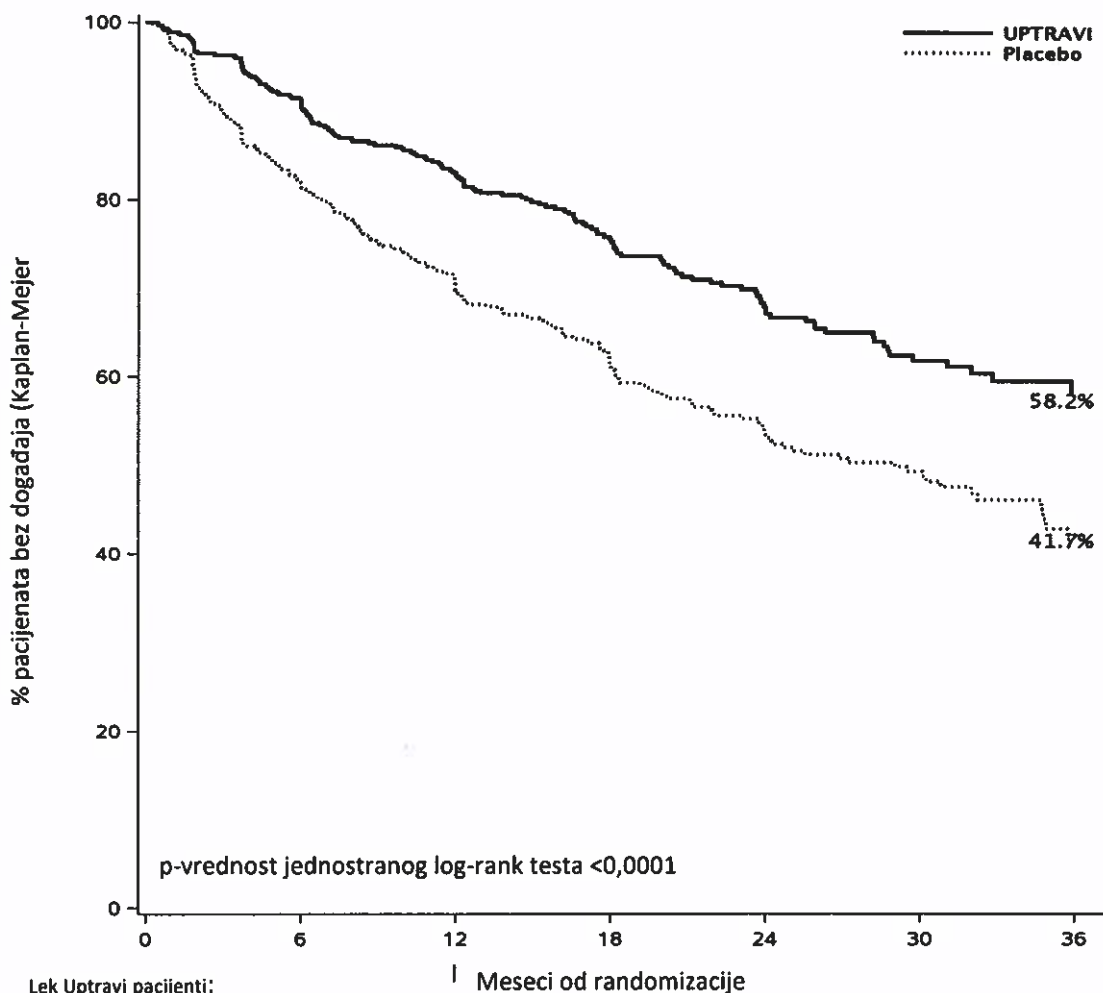
Na početku je većina uključenih pacijenta (80%) lečena stabilnom dozom lekova za PAH, bilo sa ERA (15%) ili inhibitorima PDE-5 (32%) ili kombinacijom ERA-a i inhibitora PDE-5 (33%).

Medijana ukupnog trajanja dvostruko slepe terapije je bila 63,7 nedelja za grupu koja je primala placebo i 70,7 nedelja za grupu koja je primala seleksipag. 23% pacijenata koji su primali seleksipag postiglo je doze održavanja u rasponu 200-400 mikrograma, 31% postiglo je doze u rasponu 600-1000 mikrograma, a 43% postiglo je doze u rasponu 1200-1600 mikrograma.

Terapija seleksipagom u dozi od 200-1600 mikrograma dva puta dnevno imalo je za rezultat smanjenje od 40% (koeficijent hazardnosti [HR] 0,60; 99% CI: 0,46; 0,78; p-vrednost jednostranog

log-rank testa $< 0,0001$) pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta do 7 dana nakon poslednje doze u poređenju sa placebo (Slika 1). Korisno dejstvo seleksipaga bio je primarno pripisivo smanjenju hospitalizacija zbog PAH i smanjenju drugih događaja progresije bolesti (Tabela 1).

Slika 1. Procene prvog događaja morbiditeta/mortaliteta Kaplan-Mejerovom metodom



Lek Uptravi pacijenti:		Meseci od randomizacije					
pod rizikom:	574	455	361	246	171	101	40
Placebo pacijenti:							
pod rizikom:	582	433	347	220	149	88	28

Tabela 1 Sažeti prikaz događaja ishoda

Ishodi i statistika	Pacijenti sa događajem		Poređenje terapija: seleksipag u odnosu na placebo			
	Placebo (N=582)	Seleksipag (N=574)	Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (99% CI)	HR (99% CI)	p-vrednost
Događaj morbiditeta-mortaliteta ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	$< 0,0001$

Hospitalizacija zbog PAH^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresija bolesti^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Uvođenje i.v./s.c. prostanoida ili terapije kiseonikom^{b c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrt do EOT + 7 dana^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrt do završetka ispitivanja^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = interval pouzdanosti; EOT = kraj terapije; HR = koeficijent rizika; i.v. = intravenski; PAH = plućna arterijska hipertenzija; s.c. = subkutano.

(a) % pacijenta sa događajem u 36 meseci = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Mejerova procena})$; odnos rizika procenjen pomoću Koksovog proporcionalnog modela rizika; p-vrednost jednostranog nestratifikovanog log-rank testa

(b) % pacijenta sa događajem kao delom primarnog ishoda do EOT + 7 dana; odnos rizika procenjen Aalen-Johansenovom metodom; p-vrednost dvostranog Grejevog testa

(c) Uključuje „potrebu za transplantacijom pluća ili balon atrijalnom septostomijom“ (1 pacijent koji je primao seleksipag i 2 koji su primali placebo)

(d) % pacijenta sa događajem do EOT + 7 dana ili do završetka ispitivanja; odnos rizika procenjen Koksovim proporcionalnim modelom rizika; p-vrednost jednostranog nestratifikovanog log-rank testa

Porast broja smrtnih ishoda do kraja terapije + 7 dana, ali ne i do završetka ispitivanja, dalje je ispitivan matematičkim modeliranjem, koje je pokazalo da je neravnoteža u smrtnim ishodima u skladu sa pretpostavkom neutralnog efekta na mortalitet od PAH i smanjenjem učestalosti događaja koji nemaju smrtni ishod.

Uočen efekat seleksipaga u poređenju sa placeboom na primarnu krajnju tačku bio je konzistentan kod svih individualizovanih doza održavanja, kako je pokazao odnos rizika za tri prethodno definisane kategorije (0,60 za dozu 200-400 mikrograma dva puta dnevno, 0,53 za dozu 600-1000 mikrograma dva puta dnevno i 0,64 za dozu 1200-1600 mikrograma dva puta dnevno), što je bilo u skladu sa ukupnim terapijskim efektom (0,60).

Efikasnost seleksipaga u pogledu primarne krajnje tačke bila je konzistentna u svim podgrupama prema starosti, polu, rasi, etiologiji, geografskom području, funkcionalnoj klasi SZO, i kao monoterapija ili u kombinaciji sa ERA ili inhibitorom pDE-5 ili u trostrukoj kombinaciji sa ERA i inhibitorom PDE-5.

Vreme do smrti povezane sa PAH ili hospitalizacije zbog PAH procenjeno je kao sekundarni ishod. Rizik od pojave događaja za ovaj ishod bio je smanjen za 30% kod pacijenata koji su primali seleksipag u poređenju sa placeboom (HR 0,70; 99% CI: 0,50; 0,98; p-vrednost jednostranog log-rank testa = 0,0031). Procenat pacijenata sa događajem u 36. mesecu bio je 28,9% u grupi koja je primala seleksipag i 41,3% u grupi koja je primala placebo, sa apsolutnim smanjenjem rizika od 12,4%.

Broj pacijenata koji su kao prvi događaj imali smrt povezanu sa PAH ili hospitalizaciju zbog PAH do kraja terapije bio je 102 (17,8%) u grupi koja je primala seleksipag i 137 (23,5%) u grupi koja je primala placebo. Smrt povezana sa PAH kao komponenta ishoda zabeležena je kod 16 (2,8%)

pacijentata koji su primali seleksipag i 14 (2,4%) pacijenta koji su primali placebo. Hospitalizacija zbog PAH zabeležena je kod 86 (15,0%) pacijenata koji su primali seleksipag i 123 (21,1%) pacijenta koji su primali placebo. Seleksipag je u poređenju sa placeboom smanjio rizik od hospitalizacije zbog PAH, kao prvog događaja ishoda (HR 0,67; 99% CI: 0,46; 0,98; p-vrednost jednostranog log-rank testa = 0,04).

Ukupan broj smrtnih slučajeva bez obzira na uzrok do završetka ispitivanja bio je 100 (17,4%) u grupi koja je primala seleksipag i 105 (18,0%) u grupi koja je primala placebo (HR 0,97; 99% CI: 0,68; 1,39). Broj smrtnih slučajeva povezanih sa PAH do završetka ispitivanja bio je 70 (12,2%) u grupi koja je primala seleksipag i 83 (14,3%) u grupi koja je primala placebo.

Simptomatski ishodi

Kapacitet vežbanja procenjen je kao sekundarni ishod. Medijana 6MWD na početku ispitivanja bila je 376 m (raspon: 90-482 m) kod pacijenta koji su primali seleksipag odnosno 369 m (raspon: 50-515 m) kod pacijenta koji su primali placebo. Terapija seleksipagom je za rezultat imala placeboom korigovani efekat na vrednost medijane 6MWD izmeren na kraju doznog intervala (npr. približno 12 sati posle uzimanja doze) za 12 m u 26. nedelji (99% CI: 1, 24 m; jednostrana p-vrednost = 0,0027). Kod pacijenata koji nisu istovremeno uzimali lekove za PAH, placeboom korigovani terapijski efekat izmeren na kraju doznog intervala bio je 34 m (99% CI: 10, 63 m).

Kvalitet života procenjen je u podskupu pacijenta u studiji GRIPHON uz pomoć Kembridž upitnika za procenu ishoda kod plućne hipertenzije (CAMPHOR engl. *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*, CAMPHOR). Nije bilo značajnog terapijskog efekta od početka ispitivanja do 26. nedelje.

Dugoročni podaci za PAH

Pacijenti uključeni u pivotalno ispitivanje (GRIPHON) ispunjavali su kriterijume za ulazak u dugoročno, otvoreno, produženo ispitivanje. U ispitivanju GRIPHON seleksipag su primala ukupno 574 pacijenta, od kojih je 330 nastavilo lečenje seleksipagom u otvorenom, produženom ispitivanju. Medijana trajanja praćenja iznosila je 4,5 godina, a medijana izloženosti seleksipagu 3 godine. Tokom praćenja se kod 28,4% pacijenata uz seleksipag primenjivao najmanje jedan dodatni lek za PAH. Međutim, najveći deo izloženosti lečenju (86,3%) kod svih 574 pacijenata ostvaren je bez dodavanja novih lekova za PAH. *Kaplan-Meier-ove* procene preživljavanja tih 574 pacijenata u ispitivanju GRIPHON i dugoročnom, produženom ispitivanju iznosile su 92% nakon 1 godine, 85% nakon 2 godine, 71% nakon 5 godina i 63% nakon 7 godina. Preživljavanje među 273 pacijenata koji su na početku pivotalnog ispitivanja imali WHO FC II, iznosilo je 97% nakon 1 godine, 91% nakon 2 godine, 80% nakon 5 godina, odnosno 70% nakon 7 godina, dok je među 294 pacijenata s početnim WHO FC III ono iznosilo 88% nakon 1 godine, 80% nakon 2 godine, 62% nakon 5 godina i 56% nakon 7 godina. Budući da je dodatno lečenje za PAH uvedeno kod malog udela pacijenata i da u produženom ispitivanju nije bilo kontrolne grupe, povoljan uticaj seleksipaga na preživljavanje se ne može potvrditi na osnovu ovih podataka.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Upravi u jednom ili više podskupu pedijatrijske populacije za lečenje plućne hipertenzije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je proučavana na zdravim ispitanicima. Farmakokinetika seleksipaga i aktivnog metabolita je posle primene i pojedinačne doze i ponovljenih doza bila dozno proporcionalna, sve do pojedinačne doze od 800 mikrograma i ponovljenih doza do 1800 mikrograma dva puta dnevno. Nakon primene ponovljenih doza, uslovi stanja ravnoteže seleksipaga i aktivnog metabolita postignuti su u periodu od 3 dana. Nakon primene



ponovljenih doza nije bilo akumuliranja u plazmi ni osnovnog oblika leka ni aktivnog metabolita u plazmi.

Kod zdravih ispitanika, varijabilnost izloženosti između ispitanika (površina ispod krive tokom doznog intervala) u stanju ravnoteže bila je 43% za seleksipag i 39% za aktivni metabolit. Varijabilnost izloženosti kod pojedinačnog pacijenta bila je 24% za seleksipag i 19% za aktivni metabolit.

Izloženost seleksipagu i aktivnom metabolitu u stanju ravnoteže bila je slična kod pacijenata sa PAH i zdravih ispitanika. Na farmakokinetiku seleksipaga i aktivnog metabolita kod pacijenata sa PAH nije uticala težina bolesti i ona nije se menjala sa vremenom.

Resorpcija

Seleksipag se brzo resorbuje i hidrolizuje putem karboksilesteraza u svoj aktivni metabolit.

Maksimalne zabeležene koncentracije seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita u plazmi posle oralne primene bile su dostignute u roku od 1-3 sata za seleksipag odnosno 3-4 sata za njegov aktivni metabolit.

Apsolutna bioraspoloživost seleksipaga kod ljudi iznosi približno 49%. To je najverovatnije zbog efekta prvog prolaza seleksipaga jer su koncentracije aktivnog metabolita u plazmi slične nakon oralne i intravenske primene jednake doze.

U prisustvu hrane izloženost seleksipagu posle pojedinačne doze od 400 mikrograma se povećala za 10% kod ispitanika belaca, a smanjila se za 15% kod ispitanika Japanaca, dok se izloženost aktivnom metabolitu smanjila za 27% (ispitanici belci) i 12% (ispitanici Japanci). Više ispitanika prijavilo je neželjene reakcije posle primene leka u stanju gladovanja nego u stanju sitosti.

Distribucija

Seleksipag i njegov aktivni metabolit se vezuju za proteine plazme u visokom stepenu (ukupno približno 99%, i to u istoj meri za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein). Volumen distribucije seleksipaga u stanju ravnoteže iznosi 11,7 L.


Biotransformacija

Seleksipag se hidrolizuje u jetri i crevima u aktivni metabolit putem karboksilesteraza. Oksidativni metabolizam uglavnom katalizovan enzimom CYP2C8 i u manjoj meri CYP3A4 dovodi do nastanka hidroksilisanih i dealkilisanih proizvoda. UGT1A3 i UGT2B7 učestvuju u glukuronidaciji aktivnog metabolita. Osim aktivnog metabolita, nijedan od metabolita koji cirkulišu u ljudskoj plazmi ne prelazi 3% svih materija povezanih sa lekom. I kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa PAH, posle oralne primene, izloženost aktivnom metabolitu u stanju ravnoteže je približno 34 puta veća od izloženosti osnovnom obliku.

Eliminacija

Eliminacija seleksipaga se uglavnom odvija putem metabolizma sa srednjom vrednošću terminalnog poluvremena eliminacije od 0,8-2,5 sati. Aktivni metabolit ima poluvreme eliminacije 6,2-13,5 sati. Ukupan klirens seleksipaga iz organizma je 17,9 L/h. Do potpunog izlučivanja kod zdravih ispitanika je došlo 5 dana nakon primene i to primarno fecesom (što odgovara 93% primenjene doze) u poređenju sa 12% urinom.

Posebne populacije



Nisu uočeni klinički relevantni efekti pola, rase, starosti ili telesne mase na farmakokinetiku seleksipaga i njegovog aktivnog metabolita kod zdravih ispitanika ili kod pacijenata sa PAH.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) uočeno je povećanje izloženosti (maksimalna koncentracija u plazmi i površina ispod krive koncentracije u vremenu) seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu za 1,4 do 1,7 puta.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre izloženost seleksipagu bila je 2 odnosno 4 puta veća u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izloženost aktivnom metabolitu ostala je skoro nepromenjena kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre, a bila je dvostruko veća kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Samo su dva ispitanika sa teškim (*Child-Pugh* klasa C) oštećenjem jetre primala seleksipag. Izloženost seleksipagu i njegovom aktivnom metabolitu kod ta dva ispitanika bila je slična izloženosti kod ispitanika sa umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre.

Na osnovu modelovanja i simulacije podataka iz studije na ispitanicima sa oštećenjem funkcije jetre, predviđa se da će izloženost seleksipagu u stanju ravnoteže kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) posle režima doziranja jednom dnevno biti približno dvostruko veća od izloženosti kod zdravih ispitanika tokom režima doziranja dva puta dnevno. Predviđa se da će izloženost aktivnom metabolitu u stanju ravnoteže kod ovih pacijenta tokom režima doziranja jednom dnevno biti slična izloženosti kod zdravih ispitanika tokom režima doziranja dva puta dnevno. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) pokazala se slična predviđena izloženost u stanju ravnoteže kao kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre tokom režima doziranja jednom dnevno.


5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti ponovljenih doza na glodarima, snažan pad krvnog pritiska kao rezultat prekomerne doze leka uzrokovao je pojavu prolaznih kliničkih znakova te smanjeno uzimanje hrane i dobijanje na telesnoj masi. Kod odraslih i mladih pasa, posle terapije seleksipagom ustanovljeno je da su glavni ciljni organi creva i kost/koštana srž. Kod mladih pasa uočeno je odlaganje zatvaranja epifiznih ploča rasta femura i/ili tibije. Nije ustanovljen nivo bez uočenog neželjenog efekta. Kod mladih pasa je povremeno uočavana intususcepcija zbog efekata povezanih sa prostaciklinima na motilitet creva. Granice bezbednosti prilagođene prema potentnosti IP receptora za aktivni metabolit bile su dvostruke (na osnovu ukupne izloženosti) u odnosu na izloženost terapiji kod ljudi. Takav nalaz se nije pojavio u ispitivanjima toksičnosti na miševima ili pacovima. S obzirom da su psi kao vrsta osetljivi na razvoj intususcepcije, taj nalaz se ne smatra relevantnim za odrasle ljude.

Smatra se da su povećana osifikacija i sa njom povezane promene u koštanoj srži u studijama na psima prouzrokovane aktivacijom EP_4 receptora kod pasa. S obzirom da se ljudski EP_4 receptori ne aktiviraju seleksipagom ni njegovim aktivnim metabolitom, ovi efekti su specifični za vrstu te stoga nisu relevantni za ljude.

Seleksipag i aktivni metabolit nisu genotoksični na temelju ukupnih dokaza iz sprovedenih studija genotoksičnosti.

U dvogodišnjim studijama karcinogenosti, seleksipag je prouzrokovao povećanu učestalost adenoma tiroidne žlezde kod miševa i adenoma Lejdigovih ćelija kod pacova. Ovi mehanizmi su specifični za glodare. Posle 2 godine terapije samo je kod pacova uočen tortuozičnost arteriola mrežnjače. Mehanički, se smatra da je taj efekat izazvan celoživotnom vazodilatacijom i posledičnim promenama hemodinamike oka. Dodatni histopatološki nalazi efekata seleksipaga uočeni su samo pri



izloženostima koje su znatno veće od najveće izloženosti kod ljudi, što ukazuje na malu relevantnost za ljude.

U studijama plodnosti sprovedenima na pacovima, uočeno je produženje estrusnih ciklusa što je za rezultati imalo povećanje broja dana do kopulacije pri izloženostima 173 puta većim od terapijske izloženosti (na osnovu na ukupnih izloženostima), s tim da je nivo bez uočenog efekta pri 30 puta većoj izloženosti od terapijske izloženosti. Nije bilo drugih uticaja na parametre plodnosti.

Seleksipag nije pokazao teratogene efekte kod pacova i kunića (granice izloženosti iznad terapijske izloženosti bile su 13 puta za seleksipag i 43 puta za aktivni metabolit, na osnovu ukupne izloženosti). Granice bezbednosti za moguće efekte na reprodukciju povezane sa IP receptorima bile su 20 za plodnost i 5 i 1 (na osnovu slobodne izloženosti) za embriofetalni razvoj kod pacova odnosno kunića, posle korigovanja za razliku u potentnosti receptora. U ispitivanjima prenatalnog/postnatalnog razvoja kod pacova, seleksipag nije imao efekta na reproduktivne funkcije majke i mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Manitol (E421),
Skrob, kukuruzni,
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana,
Hidroksipropilceluloza,
Magnezijum-stearat.

Film obloga

Uptravi, 200 mikrograma, film tablete

Hipromeloza
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, žuti (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 400 mikrograma, film tablete


Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, crveni (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 600 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid, (E171)
Gvožđe oksid, crveni (E172),
Gvožđe oksid, crni (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 800 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, žuti (E172),
Gvožđe oksid, crni (E172),
Karnauba vosak.



Uptravi, 1000 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, crveni (E172),
Gvožđe oksid, žuti (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 1200 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, crni (E172),
Gvožđe oksid, crveni (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 1400 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, žuti (E172),
Karnauba vosak.

Uptravi, 1600 mikrograma, film tablete

Hipromeloza,
Propilenglikol,
Titan-dioksid (E171),
Gvožđe oksid, crni (E172),
Gvožđe oksid, crveni (E172),
Gvožđe oksid, žuti (E172),
Karnauba vosak.

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Poliamid/Aluminijum/HDPE/PE sa ugrađenim agensom za upijanje vlage („desikantom“) / HDPE blister zatvoren aluminijumskom folijom. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Uptravi, 200 mikrograma, film tablete

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 60 film tableta ili 140 film tableta (pakovanje za titraciju, 6 ili 14 blistera sa po 10 film tableta) i Uputstvo za lek.



Upravi, 400 mikrograma, 600 mikrograma, 800 mikrograma, 1000 mikrograma, 1200 mikrograma, 1400 mikrograma i 1600 mikrograma, film tablete

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija ukojoj se nalazi 60 film tableta (6 blistera sa po 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Upravi, film tableta, 60 x 200 mikrograma: 515-01-04710-20-001
Upravi, film tableta, 140 x 200 mikrograma: 515-01-04711-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 400 mikrograma: 515-01-04712-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 600 mikrograma: 515-01-04713-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 800 mikrograma: 515-01-04714-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 1000 mikrograma: 515-01-04715-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 1200 mikrograma: 515-01-04716-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 1400 mikrograma: 515-01-04717-20-001
Upravi, film tableta, 60 x 1600 mikrograma: 515-01-04718-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.