

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 1.000 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 1.200 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 1.400 mikrogram filmovertrukne tabletter  
Uptravi 1.600 mikrogram filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mikrogram selexipag.

Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mikrogram selexipag.

Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 600 mikrogram selexipag.

Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mikrogram selexipag.

Uptravi 1.000 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1.000 mikrogram selexipag.

Uptravi 1.200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1.200 mikrogram selexipag.

Uptravi 1.400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1.400 mikrogram selexipag.

Uptravi 1.600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1.600 mikrogram selexipag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, lysegule, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "2" på den ene side.

#### Uptravi 400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, røde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "4" på den ene side.

#### Uptravi 600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, lyselilla, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "6" på den ene side.

#### Uptravi 800 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, grønne, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "8" på den ene side.

#### Uptravi 1.000 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, orange, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "10" på den ene side.

#### Uptravi 1.200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, mørkelilla, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "12" på den ene side.

#### Uptravi 1.400 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, mørkegule, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "14" på den ene side.

#### Uptravi 1.600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Runde, brune, filmovertrukne tabletter med en diameter på 7,3 mm, der er præget med "16" på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Uptravi er indiceret til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse (FC) II–III, enten som kombinationsbehandling hos patienter, der ikke opnår tilstrækkelig effekt med en endothelinreceptorantagonist (ERA) og/eller en phosphodiesterase type 5-hæmmer (PDE-5hæmmer), eller som monoterapi hos patienter, der ikke er kandidater til disse behandlinger.

Der er påvist effekt i en PAH-population, der omfattede idiopatisk og hereditær PAH, PAH forbundet med bindevævssygdomme og PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

#### Dosering

##### *Individuelt tilpasset dosistitrering*

Den enkelte patient bør optitreres til den højeste individuelt tolererede dosis, som kan variere fra 200 mikrogram givet to gange dagligt til 1.600 mikrogram givet to gange dagligt (individuelt tilpasset vedligeholdelsesdosis).

Den anbefalede startdosis er 200 mikrogram givet to gange dagligt med cirka 12 timers mellemrum. Dosis øges i trin af 200 mikrogram givet to gange dagligt, som regel med en uges mellemrum. I starten af behandlingen og ved hvert optitreringstrin anbefales det, at den første dosis tages om aftenen. I

forbindelse med dosistitrering kan der indtræde bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmekanisme (såsom hovedpine, diarré, kvalme og opkastning, smerter i kæben, myalgi, ekstremitetssmerter, artralgi og blussen). Bivirkningerne er som regel forbigående eller tålelige med symptomatisk behandling (se pkt. 4.8). Hvis en patient når en dosis, som vedkommende ikke kan tolerere, bør dosen dog reduceres til det foregående dosisniveau.

Hos patienter, hvor optitreringen begrænses af andre årsager end bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmåde, kan det overvejes at gøre et nyt forsøg på optitrering til den højeste individuelt tolererede dosis, dog højst 1.600 mikrogram to gange dagligt.

#### *Individuelt tilpasset vedligeholdelsesdosis*

Den højeste tolererede dosis, nået i forbindelse med dosistitreringen, bør fastholdes. Hvis behandlingen med tiden tolereres mindre godt ved en given dosis, bør symptomatisk behandling og/eller dosisreduktion til den dosis, der ligger lige under, overvejes.

#### *Afbrydelser og seponering*

Hvis patienten glemmer en dosis, skal vedkommende tage den så hurtigt som muligt. Patienten skal dog ikke tage den glemte dosis, hvis der er mindre end cirka 6 timer til den næste planlagte dosis.

Hvis patienten glemmer tabletterne i 3 dage eller mere, skal behandlingen med Upravi genstartes med en lavere dosis, der efterfølgende optitreres.

Der er begrænset erfaring med brat seponering af selexipag hos patienter med PAH. Der er ikke set nogen evidens for akut rebound.

Hvis det besluttet at seponere Upravi, bør det dog gøres gradvist, samtidig med at der iværksættes anden behandling.

#### *Dosisjustering ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere*

Ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. clopidogrel, deferasirox og teriflunomid) skal dosis af Upravi reduceres til én gang dagligt. Hvis behandlingen med en given dosis ikke tolereres, skal symptomatisk behandling og/eller dosisreduktion til næste lavere dosis overvejes. Vend tilbage til dosering med Upravi to gange dagligt, når samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere er ophørt (se pkt. 4.5).

#### Særlige populationer

##### *Ældre (≥ 65 år)*

Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos ældre personer (se pkt. 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med patienter over 75 år. Upravi bør derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Selexipag bør ikke administreres til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C; se pkt. 4.4). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) bør startdosis af behandlingen være 200 mikrogram én gang dagligt. Denne dosis øges med ugentlige intervaller i trin af 200 mikrogram givet én gang dagligt, indtil patienten får utålelige eller medicinsk u håndterbare bivirkninger, der afspejler selexipags virkningsmåde. Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos patienter med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at ændre startdosis til patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>); dosistitrering bør foretages med forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 4.4).

### *Pædiatrisk population*

Selexipags sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det frarådes at administrere selexipag i den pædiatriske population. Dyrestudier viste en øget risiko for intussusception, men den kliniske relevans af disse fund kendes ikke (se pkt. 5.3).

### Administration

Oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal tages oralt om morgenen og aftenen. For at forbedre tolerabiliteten anbefales det, at Uptravi tages sammen med mad, og at den forhøjede dosis tages om aftenen i forbindelse med hver optitreringsfase.

Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges. De skal synkes hele med vand.

Patienter med nedsat syn eller blindhed skal instrueres i at få hjælp af en anden person i forbindelse med indtagelse af Uptravi i titreringsperioden.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær koronarhjertesygdom eller ustabil angina.
- Myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder.
- Dekompenseret hjertesvigt, hvis dette ikke er under tæt medicinsk overvågning.
- Svære arytmier.
- Cerebrovaskulære hændelser (f.eks. transitorisk iskæmisk attack, slagtilfælde) inden for de sidste 3 måneder.
- Kongenitte eller erhvervede klapdefekter med klinisk relevante forstyrrelser i myokardiefunktionen, som ikke er relateret til pulmonal hypertension.
- Samtidig brug af stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil; se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Hypotension

Selexipag har vasodilatoriske egenskaber, som kan resultere i blodtryksfald. Inden der ordineres Uptravi, bør lægen nøje overveje, hvorvidt patienter med visse underliggende sygdomme, kan blive negativt påvirket af vasodilatoriske virkninger (f.eks. patienter i antihypertensiv behandling eller med hypotension, hypovolæmi, svær obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel eller autonom dysfunktion) (se pkt. 4.8).

#### Hyperthyreoidisme

Der er set hyperthyreoidisme med Uptravi. Det anbefales at udføre thyroideafunktionstest efter klinisk behov hos patienter med tegn eller symptomer på hyperthyreoidisme (se pkt. 4.8).

#### Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødem i forbindelse med brug af vasodilatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødem, når Uptravi administreres til patienter med PAH. Hvis dette bekræftes, skal behandlingen seponeres.

### Ældre (≥ 65 år)

Der er begrænset klinisk erfaring med brug af selexipag hos patienter over 75 år. Uptravi bør derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.2).

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke nogen klinisk erfaring med selexipag hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), og derfor bør behandlingen ikke administreres til sådanne patienter. Eksponeringen for selexipag og dets aktive metabolit er forøget hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B; se pkt. 5.2). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion bør Uptravi doseres én gang dagligt (se pkt. 4.2).

### Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) bør der udvises forsigtighed i forbindelse med dosistitrering. Der er ingen erfaring med Uptravi hos patienter i dialyse (se pkt. 5.2), og derfor bør Uptravi ikke anvendes hos sådanne patienter.

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med selexipag (se pkt. 4.6).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers virkning på selexipag

Selexipag hydrolyseres til sin aktive metabolit via carboxylestaser (se pkt. 5.2). Både selexipag og dets aktive metabolit gennemgår oxidativ metabolisme primært via CYP2C8 og i mindre grad via CYP3A4. Glukuronideringen af den aktive metabolit katalyseres af UGT1A3 og UGT2B7. Selexipag og dets aktive metabolit er substrater for OATP1B1 og OATP1B3. Selexipag er et svagt substrat for P-gp-effluxpumpen. Den aktive metabolit er et svagt substrat for det brystcancerresistente protein (BCRP).

Farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit påvirkes ikke af warfarin.

#### *CYP2C8-hæmmere*

Ved brug af 600 mg gemfibrozil (en stærk CYP2C8-hæmmer) to gange dagligt steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit, den væsentligste bidrager til virkningen, steg cirka 11 gange. Samtidig administration af Uptravi og stærke CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Uptravi og den moderate CYP2C8-hæmmer clopidogrel (støddosis på 300 mg eller vedligeholdelsesdosis på 75 mg én gang dagligt) havde ikke nogen relevant virkning på eksponeringen for selexipag men øgede eksponeringen for den aktive metabolit omkring 2,2 og 2,7 gange for henholdsvis støddosis og vedligeholdelsesdosis. Ved samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere (f.eks. clopidogrel, deferasirox og teriflunomid) skal dosis af Uptravi reduceres til én gang dagligt. Vend tilbage til dosering med Uptravi to gange dagligt, når samtidig administration af moderate CYP2C8-hæmmere er ophørt (se pkt. 4.2).

#### *CYP2C8-induktorer*

Ved brug af 600 mg rifampicin, en induktor af CYP2C8 (og UGT-enzymen), én gang dagligt var der ingen forandring i eksponeringen for selexipag, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit blev reduceret til det halve. Ved samtidig administration af CYP2C8-induktorer (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin) kan det være nødvendigt at justere dosen af selexipag.

### *UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere*

Virningen af stærke UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere (valproinsyre, probenecid og fluconazol) på eksponeringen for selexipag og dets aktive metabolit er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises forsigtighed ved administration af disse lægemidler samtidig med Uptravi. En potentiel farmakokinetisk interaktion med stærke UGT1A3- og UGT2B7-hæmmere kan ikke udelukkes.

### *CYP3A4-hæmmere og -induktorer*

Ved brug af 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir (en stærk CYP3A4-hæmmer) to gange dagligt, steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for selexipags aktive metabolit var uforandret. Med udgangspunkt i den 37 gange højere potens af den aktive metabolit er denne virkning ikke klinisk relevant. I og med at en stærk CYP3A4-hæmmer ikke påvirkede farmakokinetikken af den aktive metabolit, hvilket tyder på, at CYP3A4-metaboliseringen ikke er vigtig for eliminationen af den aktive metabolit, forventes CYP3A4-induktorer ikke at påvirke farmakokinetikken af den aktive metabolit.

### *PAH-specifikke behandlinger*

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH resulterede brug af selexipag i kombination med både en ERA og en PDE-5-hæmmer i 30 % lavere eksponering for den aktive metabolit.

### *Transporthæmmere (lopinavir/ritonavir)*

Ved brug af 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir, en stærk OATP- (OATPB1 og OATPB3) og P-gp-hæmmer, to gange dagligt, steg eksponeringen for selexipag til cirka det dobbelte, hvorimod eksponeringen for selexipags aktive metabolit var uforandret. I og med at den farmakologiske virkning primært er drevet af den aktive metabolit, er denne virkning ikke klinisk relevant.

### Selexipags virkning på andre lægemidler

Selexipag og dets aktive metabolit hæmmer eller inducerer ikke cytochrom P450-enzymet og transportproteiner ved klinisk relevante koncentrationer.

### *Antikoagulantia eller trombocyttaggregationshæmmere*

Selexipag hæmmer trombocyttaggregationen *in vitro*. I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev der ikke set nogen øget blødningsrisiko med selexipag i forhold til placebo, heller ikke når selexipag blev administreret sammen med antikoagulantia (såsom heparin og antikoagulantia af coumarintypen) eller trombocyttaggregationshæmmere. I et studie med raske frivillige medførte selexipag (400 mikrogram to gange dagligt) ikke nogen forandringer i eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 20 mg warfarin. Selexipag påvirkede ikke warfarins farmakodynamiske virkning på INR (International Normaliseret Ratio).

### *Midazolam*

Ved steady state efter optitrering til 1.600 mikrogram selexipag to gange dagligt blev der ikke observeret nogen klinisk relevant ændring i eksponeringen for midazolam, et følsomt tarm- og lever-CYP3A4-substrat, eller dets metabolit, 1-hydroxymidazolam. Samtidig administration af selexipag og CYP3A4-substrater nødvendiggør ikke justering af dosis.

### *Hormonelle kontrceptiva*

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med hormonelle kontrceptiva. I og med at selexipag ikke påvirker eksponeringen for CYP3A4-substraterne midazolam og R-warfarin eller CYP2C9-substratet S-warfarin, forventes der ikke nedsat virkning af hormonelle kontrceptiva.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med selexipag (se pkt. 4.4).

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af selexipag til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Selexipag og dets hovedmetabolit udviste 20 til 80 gange lavere prostacyclin (IP)-receptorpotens *in vitro* hos de anvendte dyrearter i reproduktionstoksicitetstest sammenlignet med mennesker. Derfor er sikkerhedsmarginerne for potentielle IP-receptor-medierede virkninger på reproduktionen lavere end for ikke-IP-relaterede virkninger (se pkt. 5.3).

Det frarådes at anvende Uptravi under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontrceptiva.

### Amning

Det er ukendt, om selexipag/metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles selexipag eller dets metabolitter i mælken (se pkt. 5.3). En risiko hos det ammede barn kan ikke udelukkes. Uptravi bør ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data. I rottestudier forårsagede selexipag i høje doser forbigående forstyrrelser i østruscyklussen uden indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3). Relevansen for mennesker er ukendt.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Uptravi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og selexipags bivirkningsprofil (såsom hovedpine og hypotension, se pkt. 4.8) bør tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner skal vurderes.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt indberettede bivirkninger er hovedpine, diarré, kvalme og opkastning, smerter i kæben, myalgi, ekstremitetssmerter, artralgi og blussen. Disse reaktioner er hyppigere i optitreringsfasen. Størstedelen af disse reaktioner er af mild til moderat sværhedsgrad.

Sikkerheden af selexipag er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret fase 3-forsøg med 1.156 patienter med symptomatisk PAH. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 76,4 uger (median 70,7 uger) for de patienter, der fik selexipag, og 71,2 uger (median 63,7 uger) for de patienter, der fik placebo. Eksponeringen for selexipag var op til 4,2 år.

### Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er indberettet fra det pivotale kliniske studie, er angivet i tabellen nedenfor. Bivirkningerne er anført efter hyppighed for hver systemorganklasse, og de alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10\ 000$  til  $1/1\ 000$ ) og meget sjældent ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>
Blod og lymfesystem		Anæmi* Hæmoglobin nedsat*	
Det endokrine system		Hyperthyreoidisme* Thyroideastimulerende hormon nedsat	
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit Vægttab	
Nervesystemet	Hovedpine*		
Hjerte			Sinustakykardi*
Vaskulære sygdomme	Blussen*	Hypotension*	
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasopharyngitis (af ikke-infektøs årsag)	Tilstoppet næse	
Mave-tarm-kanalen	Diarré* Opkastning* Kvalme*	Abdominal smerter Dyspepsi*	
Hud og subkutane væv		Udslæt Urticaria Erytem	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i kæben* Myalgi* Artralgi* Smerter i ekstremiteterne*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:		Smerter	

\* Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Farmakologiske virkninger i forbindelse med titrering og vedligeholdelsesbehandling*

Der er hyppigt set bivirkninger, der er forbundet med selexipags virkningsmåde, især i fasen med individualiseret dosistitrering. Disse bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor:

<b>Prostacyklinlignende relaterede bivirkninger</b>	<b>Titrering</b>		<b>Vedligeholdelse</b>	
	<b>Selexipag</b>	<b>Placebo</b>	<b>Selexipag</b>	<b>Placebo</b>
Hovedpine	64 %	28 %	40 %	20 %
Diarré	36 %	12 %	30 %	13 %
Kvalme	29 %	13 %	20 %	10 %
Smerter i kæben	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgi	15 %	5 %	9 %	3 %
Smerter i ekstremiteterne	14 %	5 %	13 %	6 %
Opkastning	14 %	4 %	8 %	6 %
Blussen	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgi	7 %	5 %	9 %	5 %

Disse virkninger er som regel forbigående eller tålelige med symptomatisk behandling. 7,5 % af de patienter, der fik selexipag, fik seponeret behandlingen på grund af disse bivirkninger. Den tilnærmelsesvis procentdel af bivirkninger, der var alvorlige, var 2,3 % i selexipaggruppen og 0,5 % i placebogruppen. I klinisk praksis har gastrointestinale hændelser vist sig at respondere på diarréhæmmende, antiemetiske og kvalmestillende lægemidler og/eller lægemidler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser. Smerterrelaterede hændelser er ofte blevet behandlet med analgetika (såsom paracetamol).



### *Hæmoglobin nedsat*

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med PAH varierede de gennemsnitlige absolutte ændringer i hæmoglobin i forhold til baseline ved de regelmæssige besøg fra -0,34 til -0,02 g/dl i selexipaggruppen, sammenlignet med -0,05 til 0,25 g/dl i placebogruppen. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentrationen i forhold til baseline til under 10 g/dl hos 8,6 % af de patienter, der blev behandlet med selexipag, og hos 5,0 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter, der nyligt er diagnosticeret med PAH, lå de gennemsnitlige absolutte ændringer i hæmoglobin ved regelmæssige besøg sammenlignet med baseline i intervallet fra -1,77 til -1,26 g/dl i trippelbehandlingsgruppen (selexipag, macitentan, tadalafil) sammenlignet med -1,61 til -1,28 g/dl i dobbeltbehandlingsgruppen (placebo, macitentan og tadalafil). Et fald fra baseline i hæmoglobinkoncentrationen til under 10 g/dl blev rapporteret hos 19,0 % af patienterne i trippelbehandlingsgruppen og 14,5 % i dobbeltbehandlingsgruppen. Anæmi blev rapporteret med hyppigheden meget almindelig (13,4 %) i trippelbehandlingsgruppen sammenlignet med hyppigheden almindelig (8,3 %) i dobbeltbehandlingsgruppen.

### *Thyroideafunktionstest*

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med PAH blev der rapporteret om hyperthyreoidisme hos 1,6 % af patienterne i selexipaggruppen, men ingen tilfælde i placebogruppen (se pkt. 4.4). Der blev set et fald (op til -0,3 mU/l i forhold til en median på 2,5 mU/l ved baseline) i medianniveauet af thyroideastimulerende hormon ved de fleste besøg i selexipaggruppen. I placebogruppen blev der set en lille ændring i medianværdierne. Der var ingen forandringer i de gennemsnitlige niveauer af trijodthyronin eller thyroxin i nogen af grupperne.

### *Øget hjertefrekvens*

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev der set en forbigående stigning i den gennemsnitlige hjertefrekvens på 3-4 bpm 2-4 timer efter indgivelse af dosis. Elektrokardiogramundersøgelser viste sinustakykardi hos 11,3 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 8,8 % i placebogruppen (se pkt. 5.1).

### *Hypotension*

I det placebokontrollerede fase 3-studie med patienter med PAH blev hypotension rapporteret for 5,8 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 3,8 % i placebogruppen. Middelværdien for absolutte ændringer i systolisk blodtryk ved regelmæssige besøg sammenlignet med *baseline* lå i intervallet -2,0 til -1,5 mmHg i selexipaggruppen i forhold til -1,3 til 0,0 mmHg i placebogruppen, og for diastolisk blodtryk lå den i intervallet -1,6 til -0,1 mmHg i selexipaggruppen i forhold til -1,1 til 0,3 mmHg i placebogruppen. Fald i systolisk blodtryk til under 90 mmHg blev registreret hos 9,7 % af patienterne i selexipaggruppen i forhold til 6,7 % i placebogruppen.

### *Dyspepsi*

I et placebokontrolleret fase 3-studie med patienter, der nyligt var diagnosticeret med PAH, blev dyspepsi rapporteret med hyppigheden meget almindelig (16,8 %) hos patienter, der fik trippelbehandling (selexipag, macitentan, tadalafil) sammenlignet med hyppigheden almindelig (8,3 %) hos patienter, der fik dobbeltbehandling (placebo, macitentan og tadalafil).

### *Langsigtet sikkerhed*

Af de 1.156 patienter, som deltog i det pivotale studie, indgik 709 patienter i et langsigtet åbent forlængelsesstudie (330 patienter som fortsatte med selexipag fra GRIPHON-studiet, og 379 patienter, der havde fået placebo i GRIPHON, og overgik til selexipag). Langsigtet opfølgning af patienter, som havde fået behandling med selexipag med en median behandlingsvarighed på 30,5 måneder og i maksimalt op til 103 måneder, viste en sikkerhedsprofil, der svarede til den, der blev set i det pivotale kliniske studie, som er beskrevet ovenfor.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om enkeltstående tilfælde af overdosering op til 3.200 mikrogram. Mild, forbigående kvalme er den eneste følgevirkning, der er indberettet. I tilfælde af overdosering skal der iværksættes understøttende tiltag efter behov. Dialyse er sandsynligvis ikke nyttig, idet selexipag og dets aktive metabolit har en høj proteinbinding.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antitrombotiske midler, trombocyttagregationshæmmere eksklusive heparin, ATC-kode: B01AC27.

#### Virkningsmekanisme

Selexipag er en selektiv IP-receptoragonist, der adskiller sig fra prostacyclin og dets analoger. Selexipag hydrolyseres af carboxylestereaser og omdannes til den aktive metabolit, som er cirka 37 gange mere potent end selexipag. Selexipag og den aktive metabolit er højaffinitets-IP-receptoragonister med høj selektivitet for IP-receptoren i forhold til andre prostanoïdreceptorer (EP<sub>1</sub>–EP<sub>4</sub>, DP, FP og TP). Selektivitet for EP<sub>1</sub>, EP<sub>3</sub>, FP, og TP er vigtigt, fordi disse er velbeskrevne kontraktile receptorer i mave-tarm-kanalen og blodkarrene. Selektivitet for EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub>, og DP<sub>1</sub> er vigtigt, fordi disse receptorer medierer immunnæmmende virkninger.

Selexipags og den aktive metabolits stimulation af IP-receptoren fører til vasodilatoriske og antiproliferative og antifibrotiske virkninger. Selexipag forebygger kardiell og pulmonal remodellering i en rottemodel af PAH og forårsager proportionelle fald i pulmonale og perifere tryk, hvilket tyder på, at perifer vasodilatation afspejler pulmonal farmakodynamisk virkning. Selexipag forårsager ikke IP-receptor-desensibilisering *in vitro* eller takyfylaksi i en rottemodel.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Kardiel elektrofysiologi*

I et omfattende QT-studie med raske forsøgsparticipanter medførte gentagne doser af 800 og 1.600 mikrogram selexipag to gange dagligt ingen virkning på kardiell repolarisering (QT<sub>c</sub>-interval) eller overledning (PR- og QRS-interval) og havde en mildt accelererende virkning på hjerterefrekvensen (den placebokorrigerede, baselinejusterede stigning i hjerterefrekvensen nåede 6-7 bpm 1,5 til 3 timer efter dosering af 800 mikrogram selexipag og 9-10 bpm på de tilsvarende tidspunkter efter 1.600 mikrogram selexipag).

##### *Koagulationsfaktorer*

I fase 1- og 2-studier blev der set et let fald i plasmaniveauerne af von Willebrand-faktor (vWF) med selexipag; vWF-værdierne forblev over den nedre grænse for normalområdet.

##### *Pulmonal hæmodynamik*

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk fase 2-studie blev de hæmodynamiske variabler vurderet efter 17 ugers behandling af patienter med PAH i WHO-funktionsklasse II-III, som samtidig fik ERA'er og/eller PDE-5-hæmmere. De patienter, der fik titreret selexipag til en individuelt tolereret dosis (trin af 200 mikrogram to gange dagligt op til 800 mikrogram to gange dagligt; N = 33), opnåede en statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i den pulmonale vaskulære modstand på 30,3 % (95 % konfidensinterval [CI]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) og en stigning i indekseret minutvolumen (gennemsnitlig behandlingsvirkning) på 0,48 l/min/m<sup>2</sup> (95 % CI: 0,13; 0,83) sammenlignet med placebo (N = 10).

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Virkning hos patienter med PAH*

Selexipags virkning på progressionen af PAH er påvist i et langvarigt (maksimal eksponeringsvarighed cirka 4,2 år), dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesdrevet multicenterforsøg med parallelgrupper i fase 3 (GRIPHON) med 1.156 patienter med symptomatisk (WHO FC I-IV) PAH. Patienterne blev randomiseret til enten placebo (N = 582) eller selexipag (N = 574) to gange dagligt. Dosis blev øget med ugentlige mellemrum i trin af 200 mikrogram givet to gange dagligt for at fastlægge den individualiserede vedligeholdelsesdosis (200-1.600 mikrogram to gange dagligt).

Studiets primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets- eller mortalitetshændelse frem til afslutningen af behandlingen, defineret som et sammensat endepunkt bestående af død (alle årsager); eller hospitalisering pga. PAH; eller progression af PAH med deraf følgende behov for lungetransplantation eller atrieseptostomi med ballon; eller iværksættelse af parenteral prostanoidbehandling eller kronisk iltbehandling; eller andre sygdomsprogressionshændelser (patienter i WHO-funktionsklasse II eller III ved baseline) bekræftet af et fald i 6-minutters gangtest (6MWD) i forhold til baseline ( $\geq 15$  %) og forværring af WHO-funktionsklasse eller (patienter i WHO-funktionsklasse III eller IV ved baseline) bekræftet af et fald i 6MWD i forhold til baseline ( $\geq 15$  %) og behov for yderligere PAH-specifik behandling.

Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Den gennemsnitlige alder var 48,1 år (interval 18-80 år), og størstedelen af forsøgsdeltagerne var kaukasere (65,0 %) og kvinder (79,8 %). 17,9 % af patienterne var  $\geq 65$  og 1,1 %  $\geq 75$  år. Cirka hhv. 1 %, 46 %, 53 % og 1 % af patienterne var i WHO-funktionsklasse II, III og IV ved baseline.

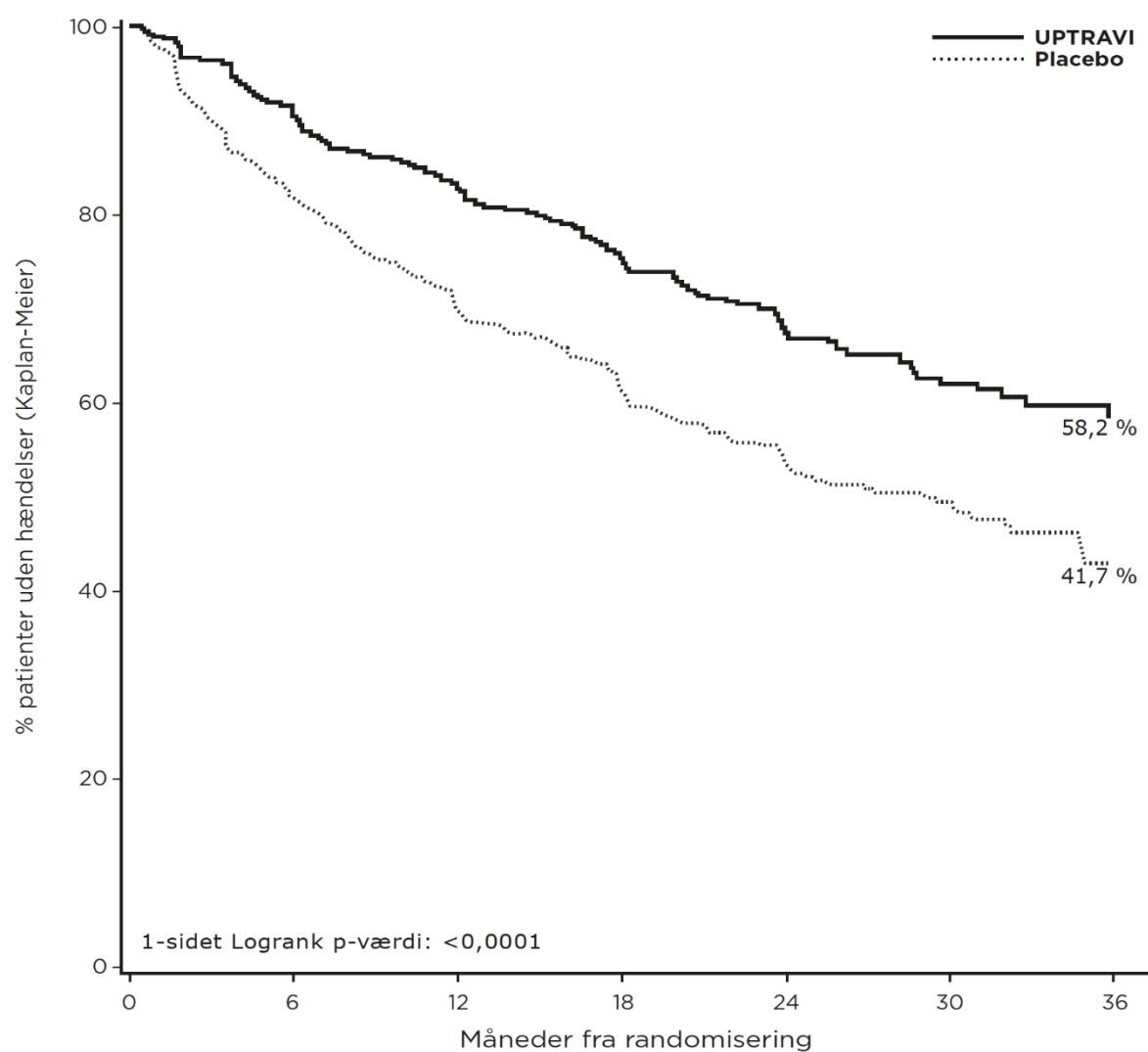
Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (58 %), efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (29 %), PAH forbundet med simpel, korrigeret kongenit hjertesygdom (10 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [2 %] og hiv [1 %]).

Ved baseline var størstedelen af de inkluderede patienter (80 %) i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling, enten en ERA (15 %) eller en PDE-5-hæmmer (32 %) eller både en ERA og en PDE-5-hæmmer (33 %).

Den samlede gennemsnitlige dobbeltblindede behandlingsvarighed var 63,7 uger i placebogruppen og 70,7 uger i selexipaggruppen. 23 % af de patienter, der fik selexipag, nåede en vedligeholdelsesdosis i området 200-400 mikrogram, 31 % nåede doser i området 600-1.000 mikrogram, og 43 % nåede doser i området 1.200-1.600 mikrogram.

Behandling med selexipag 200-1.600 mikrogram to gange dagligt resulterede i en reduktion på 40 % (risikoforhold [HR] 0,60; 99 % CI: 0,46; 0,78; p-værdi ved enkeltsidet log-rank-test < 0,0001) i forekomsten af morbiditets- eller mortalitetshændelser op til 7 dage efter sidste dosis sammenlignet med placebo (Figur 1). Den gavnlige virkning af selexipag blev primært tilskrevet en reduktion i hospitalisering pga. PAH og en reduktion i andre sygdomsprogressionshændelser (Tabel 1).

**Figur 1** Kaplan-Meier-estimer af første morbiditets-mortalitetshændelse



**UPTRAVI-patienter:**

udsat for risiko	574	455	361	246	171	101	40
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

**Placebo-patienter:**

udsat for risiko	582	433	347	220	149	88	28
------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

**Tabel 1** Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser

Endepunkter og statistik	Patienter med en hændelse		Behandlingssammenligning: selexipag kontra placebo			
	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Absolut risiko-reduktion	Relativ risiko-reduktion (99 % CI)	HR (99 % CI)	p-værdi
<b>Morbiditets-/mortalitets-hændelse<sup>a</sup></b>	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78).	< 0,0001
<b>Hospitalisering pga. PAH<sup>b</sup> n (%)</b>	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98).	0,04
<b>Sygdoms-progression<sup>b</sup></b>	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59).	< 0,0001

n (%)						
<b>Indledning af i.v./s.c. prostanoid eller iltbehandling<sup>b,c</sup></b> n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90).	0,53
<b>Dødsfald frem til EOT + 7 dage<sup>d</sup></b> n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07).	0,77
<b>Dødsfald frem til studielukning<sup>d</sup></b> n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39).	0,42

CI = konfidensinterval; EOT = behandlingsafslutning; HR = risikoforhold; i.v. = intravenøs; PAH = pulmonal arteriel hypertension; s.c. = subkutan.

<sup>a</sup> % af patienter med en hændelse efter 36 måneder =  $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimat})$ ; risikoforhold estimeret ved brug af Cox' proportionelle risikomodel; ustratificeret enkelt-sided log-rank-test-p-værdi.

<sup>b</sup> % af patienter med en hændelse som en del af det primære endepunkt, frem til EOT + 7 dage; risikoforhold estimeret ved brug af Aalen Johansens metode; 2-sided p-værdi ved brug af Grays test.

<sup>c</sup> Omfatter 'Behov for lungetransplantation eller atriaseptostomi' (1 patient på selexipag og 2 på placebo)

<sup>d</sup> % af patienter med en hændelse frem til EOT + 7 dage eller op til studielukning; risikoforhold estimeret ved brug af Cox' proportionelle risikomodel; ustratificeret enkelt-sided log-rank-test-p-værdi.

Den numeriske stigning i dødsfald frem til afslutning af behandlingen + 7 dage, men ikke frem til studielukning, blev yderligere undersøgt ved hjælp af matematisk modellering, der viste, at ubalancen i dødsfald er i overensstemmelse med formodningen om en neutral virkning på PAH-mortalitet og reduktion i ikke-fatale hændelser.

Den observerede virkning af selexipag kontra placebo på det primære endepunkt var konsistent på tværs af individualiserede vedligeholdelsesdoser, som påvist ved risikoforholdet for de tre prædefinerede kategorier (0,60 for 200-400 mikrogram to gange dagligt; 0,53 for 600-1.000 mikrogram to gange dagligt; og 0,64 for 1.200-1.600 mikrogram to gange dagligt), hvilket var i overensstemmelse med den samlede behandlingseffekt (0,60).

Selexipags virkning på det primære endepunkt var konsistent på tværs af undergrupper ud fra alder, køn, race, ætiologi, geografisk region, WHO-funktionsklasse, og ved monoterapi eller i kombination med en ERA eller en PDE-5-hæmmer eller en trippelkombination med både en ERA og en PDE-5-hæmmer.

Tiden til PAH-relateret død eller hospitalisering pga. PAH blev vurderet som et sekundært endepunkt. Risikoen for en hændelse under dette endepunkt blev reduceret med 30 % hos de patienter, der fik selexipag, i forhold til placebo (HR 0,70; 99 % CI: 0,50; 0,98; enkelt-sided log-rank-p = 0,0031). Procentdelen af patienter med en hændelse ved måned 36 var henholdsvis 28,9 % og 41,3 % i selexipag- og placebogruppen, med en absolut risikoreduktion på 12,4 %.

Antallet af patienter, der som en første hændelse oplevede død på grund af PAH eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingsafslutningen var 102 (17,8 %) i selexipaggruppen og 137 (23,5 %) i placebogruppen. Død på grund af PAH som en del af endepunktet blev set hos 16 (2,8 %) af patienterne på selexipag og 14 (2,4 %) af patienterne på placebo. Hospitalisering på grund af PAH blev set hos 86 (15,0 %) af patienterne på selexipag og 123 (21,1 %) af patienterne på placebo. Selexipag reducerede risikoen for hospitalisering på grund af PAH som en første udfaldshændelse i forhold til placebo (HR 0,67; 99 % CI: 0,46; 0,98; enkelt-sided log-rank-p = 0,04).

Det totale antal af dødsfald af alle årsager frem til studielukningen var 100 (17,4 %) i selexipaggruppen og 105 (18,0 %) i placebogruppen (HR 0,97; 99 % CI: 0,68; 1,39). Antallet af dødsfald på grund af PAH frem til studielukningen var 70 (12,2 %) i selexipaggruppen og 83 (14,3 %) i placebogruppen.

### *Symptomatiske endepunkter*

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Gennemsnitlig 6MWD ved baseline var 376 m (interval: 90-482 m) og 369 m (interval: 50-515 m) hos hhv. selexipagbehandlede og placebobehandlede patienter. Behandling med selexipag resulterede i en placebokorrigeret medianvirkning på 6MWD målt ved laveste koncentration (dvs. 12 timer efter dosering) på 12 m ved uge 26 (99 % CI: 1, 24 m; enkl-sided p-værdi = 0,0027). Hos de patienter, der ikke fik samtidig PAH-specifik behandling, var den placebokorrigerede behandlingsvirkning målt ved laveste koncentration 34 m (99 % CI: 10, 63 m).

Livskvaliteten blev vurderet i en undergruppe af patienter i GRIPHON-studiet på baggrund af spørgeskemaet CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Der var ingen signifikant behandlingsvirkning fra baseline til uge 26.

### *Langtidsdata ved PAH*

Patienter, der havde deltaget i det pivotale studie (GRIPHON), kunne deltage i et langsigtet åbent forlængelsesstudie. I alt 574 patienter blev behandlet med selexipag i GRIPHON-studiet. Af disse fortsatte 330 patienter med behandlingen med selexipag i det åbne forlængelsesstudie. Den mediane opfølgingsvarighed var 4,5 år, og den mediane eksponering for selexipag var 3 år. Under opfølgningen blev mindst ét andet PAH-lægemiddel tilføjet til selexipag hos 28,4 % af patienterne. Størstedelen af behandlingseksponeringen (86,3 %) hos alle 574 patienter blev dog akkumuleret uden tilføjelse af nogen nye PAH-lægemidler. Kaplan-Meier-estimer for overlevelse hos disse 574 patienter på tværs af GRIPHON-studiet og det langsigtede forlængelsesstudie efter 1, 2, 5 og 7 år var henholdsvis 92 %, 85 %, 71 % og 63 %. Overlevelse efter 1, 2, 5 og 7 år for 273 patienter i WHO FC II ved baseline i det pivotale studie var henholdsvis 97 %, 91 %, 80 % og 70 %, og for 294 patienter i WHO FC III ved baseline var den henholdsvis 88 %, 80 %, 62 % og 56 %. Da yderligere PAH-behandling blev iværksat hos en lille andel af patienterne, og da der ikke var nogen kontrolgruppe i forlængelsesstudiet, kan selexipags fordel mht. overlevelse ikke bekræftes ud fra disse data.

### *Indledende trippelkombinationsbehandling med selexipag, macitentan og tadalafil hos nydiagnosticerede PAH-patienter*

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie blev i alt 247 nydiagnosticerede PAH-patienter randomiseret for at evaluere behandlingseffekten af indledende trippelbehandling (selexipag, macitentan og tadalafil) (N = 123) versus indledende dobbeltbehandling (placebo, macitentan og tadalafil) (N = 124).

Det primære endepunkt, ændring fra baseline i pulmonal vaskulær modstand (PVR) i uge 26, viste ikke en statistisk signifikant forskel mellem grupperne, mens det viste en forbedring fra baseline i begge behandlingsgrupper (relativ reduktion med 54 % i den indledende trippelbehandlingsgruppe mod 52 % i den indledende dobbeltbehandlingsgruppe).

I løbet af en median opfølgning på 2 år døde 4 (3,4 %) patienter i trippelbehandlingsgruppen og 12 (9,4 %) patienter i dobbeltbehandlingsgruppen.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Upravi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved pulmonal hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit er primært blevet undersøgt hos raske forsøgsdeltagere. Efter administration af en enkelt eller flere doser var farmakokinetikken af selexipag og den aktive metabolit dosisproportional op til en enkeltdosis på 800 mikrogram og flere doser af op til 1.800 mikrogram to gange dagligt. Efter administration af flere doser blev steady state for selexipag

og den aktive metabolit nået i løbet af 3 dage. Der var ingen akkumulation i plasma af hverken moderstoffet eller den aktive metabolit efter administration af flere doser.

Hos raske frivillige var den interindividuelle variation i eksponeringen (arealet under kurven over et doseringsinterval) ved steady state hhv. 43 % og 39 % for selexipag og den aktive metabolit. Den intraindividuelle variation i eksponeringen var hhv. 24 % og 19 % for selexipag og den aktive metabolit.

Eksponeringen for selexipag og den aktive metabolit ved steady state hos PAH-patienter og raske forsøgsparticipanter var den samme. Farmakokinetikken af selexipag og den aktive metabolit hos PAH-patienter blev ikke påvirket af sygdommens sværhedsgrad og ændrede sig ikke over tid.

### Absorption

Selexipag absorberes hurtigt og hydrolyseres af carboxylestaser til dets aktive metabolit.

De maksimale plasmakoncentrationer af selexipag og dets aktive metabolit efter oral administration nås i løbet af hhv. 1-3 timer og 3-4 timer.

Den absolutte biotilgængelighed af selexipag hos mennesker er ca. 49 %. Dette skyldes sandsynligvis en first pass-effekt af selexipag, idet plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit er ensartede efter oral og intravenøs administration af samme dosis.

I nærvær af føde steg eksponeringen for selexipag efter en enkelt dosis på 400 mikrogram med 10 % hos kaukasiske forsøgsparticipanter og faldt med 15 % hos japanske forsøgsparticipanter, hvorimod eksponeringen for den aktive metabolit faldt med 27 % (kaukasiske forsøgsparticipanter) og 12 % (japanske forsøgsparticipanter). Der var flere forsøgsparticipanter, der rapporterede om bivirkninger efter administration i fastende tilstand end efter indtagelse af føde.

### Fordeling

Selexipag og dets aktive metabolit bindes i høj grad til plasmaproteiner (cirka 99 % i alt og i samme omfang til albumin og alfa1-syre-glykoprotein). Selexipags fordelingsvolumen ved steady state er 11,7 l.

### Biotransformation

Selexipag hydrolyseres til sin aktive metabolit i leveren og i tarmene via carboxylestaser. Oxidativ metabolisme katalyseret primært af CYP2C8 og i mindre grad af CYP3A4 fører til dannelsen af hydroxylerede og dealkylerede produkter. UGT1A3 og UGT2B7 medvirker til glukuronideringen af den aktive metabolit. Med undtagelse af den aktive metabolit overstiger ingen af de cirkulerende metabolitter i human plasma 3 % af det totale lægemiddelrelaterede materiale. Ved steady state er eksponeringen for den aktive metabolit cirka 3 til 4 gange højere end eksponeringen for moderstoffet, både hos raske forsøgsparticipanter og PAH-patienter efter oral administration.

### Elimination

Selexipag elimineres primært via metabolisme med en gennemsnitlig halveringstid på 0,8-2,5 t. Den aktive metabolit har en halveringstid på 6,2-13,5 t. Den totale legemsclearance af selexipag er 17,9 l/t. Hos raske forsøgsparticipanter var udskillelsen komplet 5 dage efter administration og foregik primært via fæces (udgør 93 % af den administrerede dosis) i forhold til 12 % via urinen.

### Særlige populationer

Der er ikke set nogen klinisk relevante indvirkninger af køn, race, alder eller legemsvægt på farmakokinetikken af selexipag og dets aktive metabolit hos raske forsøgsparticipanter eller PAH-patienter.

### Nedsat nyrefunktion

Eksposeringen (maksimal plasmakoncentration og arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven) for selexipag og dets aktive metabolit steg 1,4 til 1,7 gange hos forsøgspartagere med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).

### Nedsat leverfunktion

Eksposeringen for selexipag var hhv. 2 og 4 gange højere hos patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens i forhold til raske forsøgspartagere. Eksposeringen for den aktive metabolit var næsten uforandret hos forsøgspartagere med mild leverinsufficiens og fordoblet hos forsøgspartagere med moderat leverinsufficiens. Kun to forsøgspartagere med svær (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiens blev doseret med selexipag. Eksposeringen for selexipag og dets aktive metabolit hos disse to forsøgspartagere var ensartet med eksposeringen hos forsøgspartagere med moderat (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiens.

På baggrund af modellerings- og simulationsdata fra et studie med forsøgspartagere med leverinsufficiens forventes eksposeringen for selexipag ved steady state hos personer med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse B) efter et regime med dosering én gang dagligt at være cirka 2 gange højere end hos raske personer under et regime med dosering to gange dagligt. Eksposeringen for den aktive metabolit ved steady state hos disse patienter under et regime med dosering én gang dagligt forventes at være ensartet med eksposeringen hos raske personer under et regime med dosering to gange dagligt. Personer med svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) udviste samme forventede eksposering ved steady state som forsøgspartagere med moderat leverinsufficiens under et regime med dosering én gang dagligt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studierne af toksicitet efter gentagne doser hos gnave blev der set et stærkt blodtryksfald som følge af udtalt farmakologi, der forårsagede forbigående kliniske tegn og nedsat fødeindtag og vægtøgning. Hos voksne og unge hunde blev tarmen og knoglerne/knoglemarven identificeret som de primære targetorganer efter behandling med selexipag. Der blev set en forsinkelse i lukningen af epifyseskiven i femora og/eller tibia hos unge hunde. NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) blev ikke klarlagt. Hos unge hunde blev der set sporadiske tilfælde af intussusception på grund af prostacyclinrelaterede virkninger på tarmmotiliteten. Sikkerhedsmarginer justeret for IP-receptorpotensen for den aktive metabolit var 2 gange højere (baseret på total eksposering) i forhold til den terapeutiske eksposering hos mennesker. Fundet optrådte ikke i toksicitetsstudier hos mus eller rotter. På grund af den artsspecifikke følsomhed for udvikling af intussusception hos hunde anses dette fund ikke for at være af relevans hos voksne mennesker.

Den øgede knogleossifikation og dermed forbudne forandringer i knoglemarven i hundestudier vurderes at skyldes aktivering af EP<sub>4</sub>-receptorer hos hunde. Da humane EP<sub>4</sub>-receptorer ikke aktiveres af selexipag eller dets aktive metabolit er denne virkning artsspecifik og derfor ikke relevant for mennesker.

Vurderet ud fra den samlede evidens fra udførte genotoksicitetsstudier er selexipag og den aktive metabolit ikke genotoksiske.

I de 2-årige karcinogenicitetsstudier forårsagede selexipag en øget incidens af thyroideadenomer hos mus og Leydig-celleadenomer hos rotter. Mekanismerne er gnaver-specifikke. Alene hos rotter blev der noteret snoning af retinale arterioler efter 2 års behandling. Mekanistisk set vurderes denne virkning at være forårsaget af livslang vasodilatation og deraf følgende forandringer i okulær hæmodynamik. Der blev kun set yderligere histopatologiske fund med selexipag efter eksposeringer, der var tilstrækkeligt højere end den maksimale humane eksposering, hvilket tyder på ringe relevans hos mennesker.



I et fertilitetsstudie udført hos rotter blev der set en forlængelse af østruscyklusser og deraf følgende øget antal dage til parring ved eksponeringer, der var 173 gange højere end de terapeutiske eksponeringer (baseret på totale eksponeringer), og NOAEL var 30 gange højere end de terapeutiske eksponeringer. Ellers var fertilitetsparametre ikke påvirket.

Selexipag var ikke teratogent hos rotter og kaniner (eksponeringsmarginer, der var hhv. 13 og 43 gange højere end den terapeutiske eksponering med selexipag og den aktive metabolit, baseret på total eksponering). Sikkerhedsmarginerne for potentielle IP-receptor-relaterede virkninger på reproduktionen var 20 for fertilitet og 5 og 1 (baseret på fri eksponering) for embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner efter justering for forskelle i receptorpotens. I studiet af præ-/postnatal udvikling hos rotter forårsagede selexipag ikke nogen virkninger på reproduktionsfunktionen hos moderdyret og ungerne.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Mannitol (E421)

Majsstivelse

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk:

*Uptravi 200 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose

Propylenglycol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Carnaubavoks

*Uptravi 400 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose

Propylenglycol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Carnaubavoks

*Uptravi 600 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose

Propylenglycol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Jernoxid, sort (E 172)

Carnaubavoks

*Uptravi 800 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose

Propylenglycol

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E 172)

Carnaubavoks

*Uptravi 1.000 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose  
Propylenglycol  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)  
Carnaubavoks

*Uptravi 1.200 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose  
Propylenglycol  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid, sort (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Carnaubavoks

*Uptravi 1.400 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose  
Propylenglycol  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid, gul (E172)  
Carnaubavoks

*Uptravi 1.600 mikrogram filmovertrukket tablet:*

Hypromellose  
Propylenglycol  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid, sort (E 172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)  
Carnaubavoks

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

4 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid / aluminium / HDPE / PE med indlagt tørremiddel / HDPE-bliester forseget med en aluminiumsfolie.

Hver bliesterstrip indeholder 10 filmovertrukne tabletter.

Uptravi 200 mikrogram filmovertrukne tabletter

Kartoner med 10 eller 60 filmovertrukne tabletter (1 eller 6 bliesterstrips).

Kartoner med 60 eller 140 filmovertrukne tabletter (titreringspakker, 6 eller 14 bliesterstrips).

Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1.000 mikrogram, 1.200 mikrogram, 1.400 mikrogram og 1.600 mikrogram filmovertrukne tabletter

Kartoner med 60 filmovertrukne tabletter (6 blisterstrips).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 14. december 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12/2023

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.