

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 1000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 1200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 1400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.
Uptravi 1600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1200 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1400 mikrogrammaa seleksipagia.

Uptravi 1600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1600 mikrogrammaa seleksipagia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Pyöreä, vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”2”.

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti
Pyöreä, punainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”4”.

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, vaaleanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”6”.

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, vihreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”8”.

Uptravi 1000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, oranssi, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”10”.

Uptravi 1200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, tummanvioletti, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”12”.

Uptravi 1400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, tummankeltainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”14”.

Uptravi 1600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, ruskea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”16”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Uptravi on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II–III kuuluvien aikuispotilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon joko yhdistelmähoidossa potilaille, joiden tauti ei ole riittävän hyvin hallinnassa endoteeliinireseptori-antagonisti- ja/tai fosfodiesteri-5:n (PDE-5:n) estäjä -hoidolla, tai monoterapiana potilaille, joille nämä hoidot eivät sovellu.

Teho on osoitettu PAH-populaatiossa, jonka potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen PAH, sidekudossairauksiin liittyvä PAH tai korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

Annostus

Yksilöllinen annostitus

Kunkin potilaan annos titrataan suurimpaan yksilöllisesti siedettyyn annokseen, joka vaihtelee 200 mikrogrammasta kahdesti vuorokaudessa 1600 mikrogrammaan kahdesti vuorokaudessa (yksilöllinen ylläpitoannos).

Suosittelava aloitusannos on 200 mikrogrammaa (mikrog.) kahdesti vuorokaudessa (x 2) noin 12 tunnin välein. Annosta suurennetaan 200 mikrog. x 2 kerrallaan, yleensä viikon välein. Hoidon alussa ja kunkin annoksen suurentamisvaiheen alussa on suositeltavaa ottaa ensimmäinen annos illalla. Annostitruuksen aikana voi esiintyä tiettyjä haittavaikutuksia, jotka liittyvät Uptravin vaikutustapaan (esim. päänsärkyä, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua, leukakipua, lihaskipua, ääreisosien kipua, nivelkipua ja kuumia aaltoja). Ne ovat yleensä ohimeneviä tai hoidettavissa oireenmukaisesti (ks. kohta 4.8). Jos potilas ei siedä saavutettua annostasoa, annosta on pienennettävä edelliselle annostasolle.

Jos annoksen suurentamista rajoitti jokin muu tekijä kuin Uptravin vaikutustapaan liittyvä haittavaikutus, voidaan harkita uutta yritystä jatkaa annoksen suurentamista suurimpaan yksilöllisesti siedettyyn annoksen (enimmäisannos on 1600 mikrog. x 2).

Yksilöllinen ylläpitoannos

Hoitoa ylläpidetään suurimmalla siedetyllä annoksella, joka on saavutettu annostitrauksen aikana. Jos tietyllä annoksella toteutetun hoidon siedettävyyden huononee ajan mittaan, on harkittava oireenmukaista hoitoa ja/tai annoksen pienentämistä yhden annostason verran.

Hoidon keskeytyminen ja lopettaminen

Jos annos jää väliin, se on otettava mahdollisimman pian. Väliin jäänyttä annosta ei saa ottaa, jos seuraavan annoksen ottoajankohta on noin 6 tunnin kuluessa.

Jos hoito keskeytyy vähintään 3 päivän ajaksi, Uptravin käyttö on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella, minkä jälkeen annos titrataan suuremmaksi.

Uptravin äkillisestä lopettamisesta keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla on niukasti kokemusta. Näyttöä akuutista rebound-ilmiöstä ei ole havaittu.

Jos Uptravi-hoito kuitenkin päätetään lopettaa, hoidon lopetuksen on tapahduttava vähitellen samalla kun toinen hoitovaihtoehto otetaan käyttöön.

Annoksen muuttaminen annettaessa samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa
Annettaessa Uptravi-valmistetta samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa (esim. klopidooreeli, deferasiroksi ja teriflunomidi) vähennä Uptravi-valmisteen annostusta kerran vuorokaudessa annettavaan annokseen. Jos hoitoa ei siedetä tietyllä annoksella, on harkittava oireenmukaista hoitoa ja/tai annoksen pienentämistä seuraavaksi pienempään annokseen. Muuta Uptravi-valmisteen annostusta takaisin kahdesti vuorokaudessa annettavaan annokseen, kun keskivahvan CYP2C8:n estäjän samanaikainen anto lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 v)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille (ks. kohta 5.2). Yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on niukasti kliinistä kokemusta, joten tässä potilasryhmässä Uptravin käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Uptravia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C; ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), Uptravi-aloitusannoksen on oltava 200 mikrog. kerran vuorokaudessa (x 1) ja annosta on suurennettava viikon välein 200 mikrog. x 1 kerrallaan, kunnes ilmenee seleksipagin vaikutustapaan liittyviä haittavaikutuksia, jotka ovat sietämättömiä tai joita ei pystytä hoitamaan lääketieteellisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²); näiden potilaiden kohdalla annostitrauksessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat (< 18 v)

Uptravin turvallisuutta ja tehoa 0 – < 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Seleksipagin antoa pediatrialle potilaille ei suositella. Eläintutkimukset viittaavat siihen, että suolentuppeuman riski suurenee, mutta löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin. Siedettävyyden parantamiseksi on suositeltavaa, että Uptravi otetaan ruoan kanssa ja että annosta suurennettaessa ensimmäinen suurennettu annos otetaan aina illalla.

Tabletteja ei saa pilkkoa, murskata eikä pureskella, ja ne on nieltävä veden kera.

Heikkonäköisiä ja sokeita potilaita on kehoitettava pyytämään toisen henkilön apua Uptravi-valmisteen annostitruuksen aikana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epästabiili angina pectoris.
- Sydäninfarkti edeltävien 6 kuukauden aikana.
- Kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, ellei potilas ole lääkärin tiiviissä seurannassa.
- Vaikeat rytmihäiriöt.
- Aivoverisuonitapahtumat (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, aivohalvaus) edeltävien 3 kuukauden aikana.
- Synnynnäiset tai hankinnaiset läppäviat, joihin liittyy kliinisesti merkittävä sydänlihaksen toimintahäiriö, jolla ei ole yhteyttä keuhkovaltimoiden verenpainetautiin.
- Vahvojen CYP2C8:n estäjien samanaikainen käyttö (esim. gemfibrotsiili; ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio

Uptravi laajentaa verisuonia, mikä voi johtaa verenpaineen laskuun. Ennen Uptravin määräämistä lääkärin on pohdittava tarkoin, voiko verisuonia laajentavasta vaikutuksesta olla haittaa potilaille, joilla on tiettyjä perussairauksia (esim. potilaat, joilla on verenpainelääkitys, hypotensiota levossa, hypovolemiaa, vaikea vasemman kammion ulosvirtauseste tai autonomisen hermoston toimintahäiriö).

Hypertyreoosi

Uptravin käytön yhteydessä on havaittu hypertyreoosia. On suositeltavaa tehdä kilpirauhasen toimintakokeita kliinisen tarpeen mukaan, mikäli potilaalla on hypertyreoosin oireita tai löydöksiä.

Veno-okklusiivinen keuhkosairaus

Vasodilataattorien (lähinnä prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus. Tästä syystä veno-okklusiivisen keuhkosairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on keuhkopöhön merkkejä Uptravi-hoidon aikana. Jos sairaus varmistuu, Uptravi-hoito on lopetettava.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 v)

Seleksipagin käytöstä yli 75-vuotiaiden potilaiden hoidossa on niukasti kliinistä kokemusta, joten Uptravi-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Seleksipagin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka C) ei ole kliinistä kokemusta, joten Uptravia ei saa antaa näille potilaille. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh-luokka B) altistus seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille suurenee (ks. Kohta 5.2). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville Uptravi on annettava kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) annostitruuksessa on noudatettava varovaisuutta. Uptravin käytöstä dialyysihoidoa saavilla potilailla ei ole kokemusta (ks. kohta 5.2), joten valmistetta ei pidä käyttää tässä potilasryhmässä.

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä seleksipagihoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset seleksipagiin

Seleksipagi hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi karboksyyliesteriisien vaikutuksesta (ks. kohta 5.2). Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti läpikäyvät lähinnä CYP2C8-välitteisen ja vähäisemmässä määrin CYP3A4-välitteisen oksidatiivisen metabolian. Aktiivisen metaboliitin glukuronidaatiota katalysoivat UGT1A3 ja UGT2B7. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti ovat OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja. Seleksipagi on P-gp-ulosvirtauspumpun heikko substraatti. Aktiivinen metaboliitti on rintasyöpäresistenssiproteiini BCRP:n (breast cancer resistance protein) heikko substraatti.

Varfariini ei vaikuta seleksipagin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

CYP2C8:n estäjät

Kun gemfibrosiilia (vahva CYP2C8:n estäjä) annettiin 600 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin 2-kertaiseksi ja altistus aktiiviselle metaboliitille, jolla on merkittävä vaikutus hoidon tehoon, suureni noin 11-kertaiseksi. Uptravin anto samanaikaisesti vahvojen CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrosiilin) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Uptravin annolla samanaikaisesti klopidoogreelin kanssa (300 mg:n latausannos tai ylläpitoannos 75 mg kerran vuorokaudessa), joka on CYP2C8:n keskivahva estäjä, ei ollut oleellista vaikutusta seleksipagialtistukseen, mutta se lisäsi altistusta aktiiviselle metaboliitille noin 2,2-kertaisesti latausannoksen jälkeen ja 2,7-kertaisesti ylläpitoannoksen jälkeen. Uptravi-valmisteen annostustiheyttä on vähennettävä kerran vuorokaudessa annettavaan annokseen annettaessa Uptravi-valmistetta samanaikaisesti keskivahvojen CYP2C8:n estäjien kanssa (esim. klopidoogreeli, deferasiroksi, teriflunomidi). Uptravi-valmisteen annostustiheys on muutettava takaisin kahdesti vuorokaudessa annettavaan annokseen, kun keskivahvan CYP2C8:n estäjän samanaikainen anto lopetetaan (ks. kohta 4.2).

CYP2C8:n indusorit

Kun rifampisiinia, joka on CYP2C8:n (ja UGT-entsyymien) indusori, annettiin 600 mg x 1, seleksipagialtistus ei muuttunut mutta altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni puoleen. Seleksipagiannosta on mahdollisesti muutettava, jos samanaikaisesti annetaan CYP2C8:n indusoreja (esim. rifampisiini, karbamatsiini, fenitoiini).

UGT1A3:n ja UGT2B7:n estäjät

Vahvojen UGT1A3:n ja UGT2B7:n estäjien (valproiinihappo, probenesidi ja flukonatsoli) vaikutusta altistukseen seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille ei ole tutkittu. Varovaisuus on tarpeen, jos näitä lääkevalmisteita annetaan samanaikaisesti Uptravin kanssa. Mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta UGT1A3:n ja UGT2B7:n vahvojen estäjien kanssa ei voida sulkea pois.

CYP3A4:n estäjät ja induktorit

Kun lopinaviiria/ritonaviiria (vahva CYP3A4:n estäjä) annettiin 400/100 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi, kun taas altistus seleksipagin aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut. Vaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä, kun otetaan huomioon, että aktiivisen metaboliitin teho on noin 37-kertainen. Vahva CYP3A4:n estäjä ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan,

mikä viittaa siihen, että CYP3A4-reitti ei osallistu merkittävästi aktiivisen metaboliitin eliminaatioon. Voidaan siis olettaa, että CYP3A4:n induktorit eivät vaikuta aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin spesifiset hoidot

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa seleksipagin käyttö yhdessä sekä endoteeliinireseptoriantagonistin että PDE-5:n estäjän kanssa pienensi altistusta aktiiviselle metaboliitille 30 %.

Kuljettajaproteiinien estäjät (lopinaviiri/ritonaviiri)

Kun lopinaviiria/ritonaviiria (vahva OATP:n [OATP1B1 ja OATP1B3] ja P-gp:n estäjä) annettiin 400/100 mg x 2, seleksipagialtistus suureni noin kaksinkertaiseksi, kun taas altistus seleksipagin aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut. Tällä vaikutuksella ei ole kliinistä merkitystä, sillä farmakologinen vaikutus johtuu pääasiallisesti aktiivisesta metaboliitista.

Seleksipagin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät estä eivätkä indusoi sytokromi P450 -entsyymien eivätkä kuljettajaproteiinien toimintaa kliinisesti relevantteina pitoisuuksina.

Antikoagulantit ja trombosyyttiaggregaation estäjät

Seleksipagi estää trombosyyttiaggregaatiota *in vitro*. PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa seleksipagihoidon ei todettu liittyvän suurentunutta vuotoriskiä verrattuna lumehoidon, ei myöskään tilanteissa, joissa seleksipagia annettiin yhdessä antikoagulanttien (esim. hepariini, kumariinityypiset antikoagulantit) tai trombosyyttiaggregaation estäjien kanssa. Terveillä henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa seleksipagi (400 mikrog. x 2) ei vaikuttanut altistukseen S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti) eikä altistukseen R-varfariinille (CYP3A4:n substraatti) 20 mg:n varfariinikerta-annoksen jälkeen. Seleksipagi ei muuttanut varfariinin farmakodynaamista vaikutusta INR-arvoon.

Midatsolaami

Kun seleksipagiannos oli titrattu tasolle 1 600 mikrog. x 2, vakaassa tilassa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa midatsolaamille (joka on herkkä CYP3A4:n substraatti suolistossa ja maksassa) eikä altistuksessa midatsolaamin metaboliitille 1-hydroksimidatsolaamille. Seleksipagin anto samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien kanssa ei edellytä annosmuutoksia.

Hormonaalinen ehkäisy

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita koskevia spesifisiä lääkeaineinteraktiotutkimuksia ei ole tehty. Seleksipagi ei vaikuttanut altistukseen midatsolaamille eikä R-varfariinille (CYP3A4:n substraatteja) eikä altistukseen S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti), joten sen ei odoteta vähentävän hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä seleksipagihoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja seleksipagin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Seleksipagin ja sen päämetaboliitin teho prostasykliinireseptoriin (IP) *in vitro* oli lisääntymistoksisuuskokeissa käytetyillä eläinlajeilla 20–80 kertaa pienempi kuin ihmisellä. Mahdollisten IP-reseptorin kautta välittyvien, lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaalit ovat tämän mukaisesti pienemmät kuin IP-reseptoriin liittymättömien vaikutusten turvallisuusmarginaalit (ks. kohta 5.3).

Uptravin käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö seleksipagi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotalla seleksipagi tai sen metaboliitit erittyvät maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Uptravi-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Rottatutkimuksissa suuret seleksipagiannokset aiheuttivat ohimeneviä kiimakierron häiriöitä, jotka eivät vaikuttaneet hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ilmiön merkitystä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Uptravilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja seleksipagin haittavaikutusprofiili (kuten päänsärky, hypotensio) on otettava huomioon potilaan ajokyvyn ja koneiden käyttökyvyn arvioinnissa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, leukakipu, lihaskipu, raajakipu, nivelkipu ja punastuminen. Näitä reaktioita esiintyy yleisemmin annoksen suurentamisvaiheessa. Valtaosa niistä on lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko

Seleksipagin turvallisuutta arvioitiin lumekontrolloidussa vaiheen 3 pitkäaikaistutkimuksessa 1 156 potilaalla, joilla oli oireinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti. Hoidon keston keskiarvo oli seleksipagiryhmän potilailla 76,4 viikkoa (mediaani 70,7 viikkoa) ja lumeryhmän potilailla 71,2 viikkoa (mediaani 63,7 viikkoa). Seleksipagialtistus kesti enimmillään 4,2 vuotta.

Kliinisessä avaintutkimuksessa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	<u>Hyvin yleinen</u> (≥ 1/10)	<u>Yleinen</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinainen</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)
Veri ja imukudos		Anemia Hemoglobiinipitoisuuden pieneminen	
Umpieritys		Hypertyreoosi Tyreotropiinipitoisuuden pieneminen (ks. kohta 4.4)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun heikentyminen Painon lasku	
Hermosto	Päänsärky*		
Sydän			Sinustakykardia
Verisuonisto	Punastuminen*	Hypotensio (ks. kohta 4.4)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielutulehdus (muu kuin infektioperäinen)	Nenän tukkoisuus	

Ruoansulatuselimistö	Ripuli* Oksentelu* Pahoinvointi*	Vatsakipu	
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma Nokkosihottuma Eryteema	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu* Lihaskipu* Nivelkipu* Raajakipu*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu	

* Ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Titraukseen ja ylläpitohoitoon liittyvät farmakologiset vaikutukset

Seleksipagin vaikutustapaan liittyviä haittavaikutuksia on todettu usein, etenkin yksilöllisen annostitusvaiheen aikana. Ne esitetään taulukossa alla:

Prostasykliini-tyyppiset liittyvät haittavaikutukset	Titraus		Ylläpito	
	Seleksipagi	Lume	Seleksipagi	Lume
Päänsärky	64 %	28 %	40 %	20 %
Ripuli	36 %	12 %	30 %	13 %
Pahoinvointi	29 %	13 %	20 %	10 %
Leukakipu	26 %	4 %	21 %	4 %
Lihaskipu	15 %	5 %	9 %	3 %
Raajakipu	14 %	5 %	13 %	6 %
Oksentelu	14 %	4 %	8 %	6 %
Punastuminen	11 %	4 %	10 %	3 %
Nivelkipu	7 %	5 %	9 %	5 %

Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä tai hoidettavissa oireenmukaisesti. 7,5 % seleksipagia saaneista potilaista lopetti hoidon näiden haittavaikutusten vuoksi. Vakavia haittavaikutuksia esiintyi seleksipagiryhmässä noin 2,3 %:lla ja lumeryhmässä noin 0,5 %:lla. Kliinisessä työssä ruoansulatuskanavan tapahtumien on todettu reagoivan ripuli-, oksentelu- ja pahoinvointilääkkeisiin. Kipuun liittyviä tapahtumia on usein hoidettu kipulääkkeillä (esim. parasetamolilla).

Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hemoglobiinipitoisuuksien absoluuttisten muutoksien keskiarvot vaihtelivat seurantakäyntien mittauksissa verrattuna lähtötilanteen seleksipagiryhmässä -0,34:stä -0,02 g/dl:aan verrattuna lumeryhmän -0,05:sta 0,25 g/dl:aan. Hemoglobiinipitoisuus laski lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl 8,6 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 5,0 %:lla lumeryhmän potilaista.

Kilpirauhasen toimintakokeet

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa hypertyreosia ilmoitettiin 1,6 %:lla seleksipagiryhmän potilaista, kun taas lumeryhmässä ei ilmoitettu yhtään tapausta (ks. kohta 4.4). Seleksipagiryhmässä todettiin tyreotropiinin (TSH) mediaanipitoisuuden pienentymistä (enintään -0,3 mU/l, lähtötilanteen mediaaniarvo 2,5 mU/l) useimmilla seurantakäynneillä. Lumeryhmässä mediaanipitoisuuksissa ei havaittu juurikaan muutosta. Trijodityroniini- ja tyroksiinipitoisuuksien keskiarvot eivät muuttuneet kummassakaan ryhmässä.

Sykkeen nopeutuminen

PAH-potilailla toteutetussa vaiheen 3 lumekontrolloidussa tutkimuksessa todettiin syketiheyden keskiarvon suurentuvan ohimenevästi 3–4 lyöntiä/min 2–4 tunnin kuluttua annoksesta. EKG-

tutkimuksissa todettiin sinustakykardiaa 11,3 %:lla seleksipagiryhmän potilaista ja 8,8 %:lla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä yliannostustapauksia (enintään 3 200 mikrog) on ilmoitettu. Ainoa ilmoitettu seuraus oli lievä, ohimenevä pahoinvointi. Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä tarpeellisiin tukitoimiin. Dialyysi ei todennäköisesti tehoa, sillä seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC27

Vaikutusmekanismi

Seleksipagi on selektiivinen IP-reseptorin agonisti, joka eroaa prostasykliinistä ja sen analogeista. Seleksipagi hydrolysoituu karboksyyliesteriästen välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi, joka on noin 37 kertaa tehokkaampi kuin seleksipagi. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti ovat vahva-affiniteettisia IP-reseptorin agonisteja, jotka sitoutuvat hyvin selektiivisesti IP-reseptoriin ja heikommin muihin prostanoidireseptoreihin (EP₁-EP₄, DP, FP ja TP). Selektiivisyys EP₁-, EP₃-, FP- ja TP-reseptoreja vastaan on tärkeää, sillä näitä tarkoin kuvattuja supistavia reseptoreja esiintyy ruoansulatuskanavassa ja verisuonissa. Selektiivisyys EP₂-, EP₄- ja DP₁-reseptoreja vastaan on tärkeää, sillä nämä reseptorit välittävät immuunijärjestelmän toimintaa lamaavia vaikutuksia.

Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin aiheuttama IP-reseptoristimulaatio johtaa vasodilatoiviin, proliferaatiota estäviin ja antifibroottisiin vaikutuksiin. Seleksipagi estää sydämen ja keuhkojen uudelleenmuotoutumista rotan PAH-mallissa ja pienentää keuhko- ja ääreisverisuonten painetta suhteessa annokseen. Tämä viittaa siihen, että ääreisverisuonten vasodilataatio kuvaa valmisteen farmakodynaamista tehoa keuhkoissa. Seleksipagi ei aiheuta IP-reseptorien desensitisaatiota *in vitro* eikä johda takyfylaksiin rottamallissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen elektrofysiologia

Terveillä henkilöillä tehdyssä perusteellisessa QT- tutkimuksessa toistuvat 800 mikrog. ja 1 600 mikrog. x 2 seleksipagiannokset eivät vaikuttaneet sydämen repolarisaatioon (QT_c-aika) eivätkä johtumiseen (PR- ja QRS-ajat) ja nopeuttivat lievästi syketiheyttä (lumekorjattu, lähtötasoarvon

suhteen korjattu sykkeen nopeutuminen 6–7 lyöntiä/min 1,5–3 h kuluttua 800 mikrog. seleksipagiannoksesta ja 9–10 lyöntiä/min vastaavan ajan kuluttua 1 600 mikrog. seleksipagiannoksesta).

Hyytymistekijät

Vaiheiden 1 ja 2 tutkimuksissa todettiin, että von Willebrand -tekijän (vWF) pitoisuudet plasmassa pienenivät hieman seleksipagia saaneilla; vWF-pitoisuudet pysyivät normaalialueen alarajan yläpuolella.

Keuhkojen hemodynamiikka

Vaiheen 2 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin hemodynamiikan muuttujia 17 hoitoviikon jälkeen PAH-potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II–III ja jotka saivat samanaikaisesti endoteliinireseptoriantagonistihoitoa ja/tai PDE-5:n estäjiä. Kun seleksipagiannos titrattiin yksilöllisesti siedettyyn annokseen (annosta suurennettiin 200 mikrog. x 2 kerrallaan enimmäisannokseen 800 mikrog. x 2; N = 33), keuhkojen verisuonivastuksen keskiarvo pieneni tilastollisesti merkitsevästi 30,3 % (95 %:n luottamusväli [lv] –44,7 %, –12,2 %; p = 0,0045) ja sydäniindeksin (cardiac index) keskiarvo suureni tilastollisesti merkitsevästi (hoitovaikutuksen keskiarvo) 0,48 l/min/m² (95 %:n lv 0,13, 0,83) verrattuna lumehoitoon (N = 10).

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho PAH-potilailla

Seleksipagin vaikutus keuhkovaltimoiden verenpainetaudin etenemiseen todettiin pitkäkestoisessa (altistuksen enimmäiskesto noin 4,2 v), kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmissä toteutetussa, tapahtumien määrään perustuvassa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla 1 156 potilaalla oli oireinen (WHO:n toimintakykyluokat I–IV) keuhkovaltimoiden verenpainetauti.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumetta (N = 582) tai seleksipagia (N = 574) kahdesti vuorokaudessa. Annosta suurennettiin viikon välein 200 mikrog. x 2 kerrallaan yksilöllisen ylläpitoannoksen määrittämiseksi (200–1 600 mikrog. x 2).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen sairastavuus- tai kuolleisuustapahtumaan hoidon loppuun mennessä; tämä määriteltiin seuraavien yhdistelmäksi: kuolema (kaikki syyt), tai PAH:sta johtuva sairaalahoido, tai PAH:n etenemisestä johtuva keuhkonsiirron tai pallokatetrilla tehtävän eteisseptostomian tarve, tai parenteraalisen prostanoidihoidon tai pitkäkestoisen happihoidon aloitus, tai muu taudin etenemistapahtuma, jonka vahvistettiin (potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa II tai III) 6 minuutin kävelytestin (6MWD) tuloksen huononemisella lähtötilanteesta (≥ 15 %) sekä WHO:n toimintakykyluokan huononemisella tai (potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa III tai IV) 6MWD-kokeen tuloksen huononemisella lähtötilanteesta (≥ 15 %) sekä tarpeella ottaa käyttöön lisää PAH:n spesifisiä hoitoja.

Riippumaton arviointitoimikunta vahvisti kaikki tapahtumat, hoitoryhmän suhteen sokkoutetusti.

Potilaat olivat keskimäärin 48,1 vuotiaita (vaihteluväli 18–80 vuotta). Valtaosa tutkittavista oli valkoihoisia (65,0 %) ja naisia (79,8 %). 17,9 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 1,1 % ≥ 75 -vuotiaita. Lähtötilanteessa noin 1 % kuului WHO:n toimintakykyluokkaan I, 46 % luokkaan II, 53 % luokkaan III ja 1 % luokkaan IV.

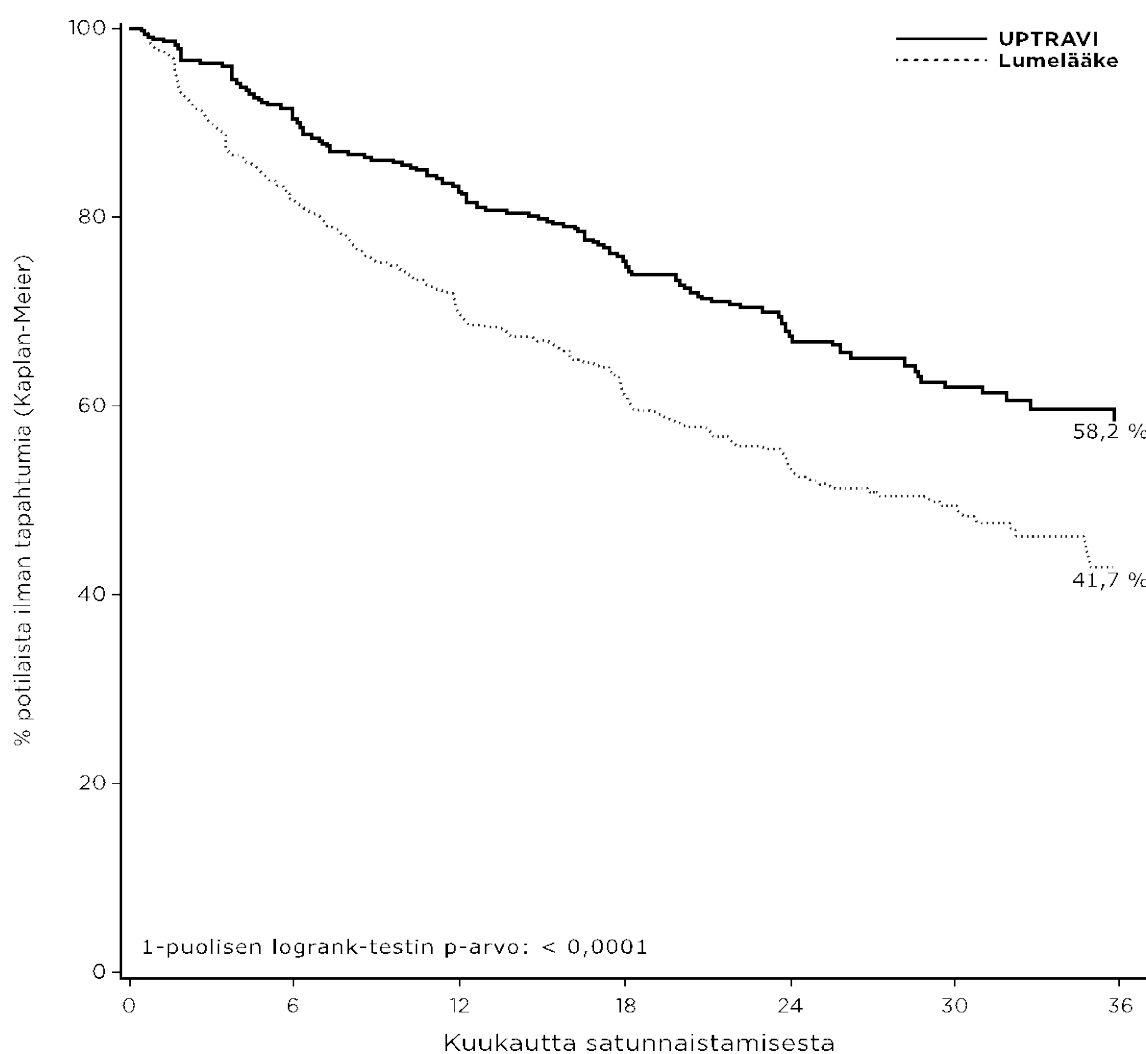
Yleisin etiologia tutkimuspopulaatiossa oli idiopaattinen tai perinnöllinen PAH (58 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat sidekudostaudista johtuva PAH (29 %), yksinkertaiseen korjattuun synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (10 %) ja muihin syihin liittyvä PAH (lääkkeet, huumeet ja toksiinit [2 %] ja HIV [1 %]).

Valtaosa mukaan otetuista potilaista (80 %) sai lähtötilanteessa vakaa-annoksista PAH-spesifistä hoitoa: joko endoteliinireseptoriantagonistia (15 %) tai PDE-5:n estäjää (32 %) tai sekä endoteliinireseptoriantagonistia että PDE-5:n estäjää (33 %).

Kaksoissokkoutetun hoidon kokonaiskeston mediaani oli lumeryhmässä 63,7 viikkoa ja seleksipagiryhmässä 70,7 viikkoa. 23 % seleksipagia saaneista potilaista saavutti 200–400 mikrog. ylläpitoannokset, 31 % saavutti 600–1 000 mikrog. ylläpitoannokset, ja 43 % saavutti 1 200–1 600 mikrog. ylläpitoannokset.

Seleksipagihoidon annoksilla 200–1 600 mikrog. x 2 pienensi sairastavuus- ja kuolleisuustapahtumien riskiä 40 % (riskisuhde [HR] 0,60; 99 %:n lv 0,46, 0,78; 1-puolinen log-rank p-arvo < 0,0001) 7 päivään asti viimeisen annoksen jälkeen verrattuna lumeeseen (kuva 1). Seleksipagin hyöty johtui lähinnä keuhkovaltimoiden verenpainetaudista johtuvien sairaalahoitojen vähenemisestä ja muiden taudin etenemistapahtumien vähenemisestä (taulukko 1).

Kuva 1 Kaplan–Meier-estimaatit ensimmäisestä sairastavuus-kuolleisuustapahtumasta



Uptravia saaneet potilaat:

potilaat riskissä	574	455	361	246	171	101	40
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

Lumelääkettä saaneet potilaat:

potilaat riskissä	582	433	347	220	149	88	28
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	----

Taulukko 1 Päätetapahtumien yhteenveto

Päätetapahtumat ja tilastot	Potilaita, joilla tapahtuma	Hoitojen vertailu: seleksipagi vs. lume
-----------------------------	-----------------------------	---

	Lume (N=582)	Seleksi- pigi (N=574)	Absoluut- tisen riskin pienen- tyminen	Suhteellisen riskin pienen- tyminen (99 %:n lv)	riskisuhde (99 %:n lv)	p-arvo
Sairastavuus- kuolleisuus- tapahtuma^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
PAH:sta johtuva sairaalahoito^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Taudin eteneminen^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
I.v./s.c. prostanoidi- hoidon aloitus tai happihoito^{b c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Kuolema viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66 ; 2,07)	0,77
Kuolema tutkimuksen loppuun mennessä^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

lv = luottamusväli; HR = riskisuhde; i.v. = laskimoon; PAH = keuhkovaltimoiden verenpainetauti, pulmonaaliarteriahypertensio; s.c. = ihon alle.

- (a) Potilaita, joilla tapahtuma 36 kuukauteen mennessä (%) = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimaatti})$; hasardisuhde estimoitu Coxin suhteellisen riskin mallilla; stratifioimaton, yksisuuntainen log-rank p-arvo
- (b) Potilaita, joilla ensisijaiseen päätetapahtumaan kuuluva tapahtuma viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä (%); hasardisuhde estimoitu Aalen-Johansenin menetelmällä; 2-suuntainen p-arvo Grayn testillä
- (c) Mukana ”Keuhkonsiirron tai eteisseptostomian tarve” (1 potilas seleksipagiryhmässä ja 2 lumeryhmässä)
- (d) Potilaita, joilla tapahtuma viimeistään 7 päivän kuluttua hoidon päättymisestä tai tutkimuksen loppuun mennessä (%); hasardisuhde estimoitu Coxin suhteellisen riskin mallilla; stratifioimaton, yksisuuntainen log-rank p-arvo

Matemaattisen mallinnuksen avulla selvitettiin tarkemmin, miksi kuolemien määrä oli numeerisesti lisääntynyt hoidon päättyessä ja 7 päivää sen jälkeen, kun taas tutkimuksen loppuessa kuolemien määrä ei ollut lisääntynyt. Kyseisen mallinnuksen mukaan kuolemantapausten määrän epäjohtonmukaisuus vastaa oletusta hoidon neutraalista vaikutuksesta PAH-kuolleisuuteen ja ei-fataaleja tapahtumia vähentävästä vaikutuksesta.

Seleksipagin havaittu vaikutus ensisijaiseen päätetapahtumaan verrattuna lumeeseen oli johdonmukainen erilaisilla yksilöllisillä ylläpitoaannoksilla, osoitettuna riskisuhdeilla kolmessa ennalta määritellyssä ryhmässä (0,60 annosryhmässä 200–400 mikrog. x 2; 0,53 annosryhmässä 600–1 000 mikrog. x 2; ja 0,64 annosryhmässä 1 200–1 600 mikrog. x 2), joka oli linjassa hoidon kokonaisvaikutuksen kanssa (0,60).

Seleksipagin teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen eri alaryhmissä (ikä, sukupuoli, etninen tausta, etiologia, maantieteellinen alue, WHO:n toimintakykyluokka) ja sekä monoterapiana käytettäessä että yhdessä joko endoteeliinireseptoriantagonistin tai PDE-5:n estäjän käytettäessä että kolmoishoitona endoteeliinireseptoriantagonistin ja PDE-5:n estäjän kanssa käytettäessä.

Toissijaisena päätetapahtumana oli aika PAH:iin liittyvään kuolemaan tai sairaalahoitoon. Tähän päätetapahtumaan kuuluvan tapahtuman riski pieneni seleksipagia saaneilla 30 % verrattuna lumeryhmään (HR 0,70, 99 %:n lv 0,50, 0,98; yksisuuntainen log-rank p-arvo = 0,0031). Seleksipagiryhmässä 28,9 %:lla potilaista oli tapahtuma 36 kuukauteen mennessä; lumeryhmässä vastaava osuus oli 41,3 %, ja absoluuttinen riski pieneni 12,4 %.

Niiden potilaiden määrä, joiden ensimmäinen tapahtuma oli PAH:ista johtuva kuolema tai sairaalahoito hoidon päättymiseen mennessä, oli seleksipagiryhmässä 102 (17,8 %) ja lumeryhmässä 137 (23,5 %). Seleksipagiryhmässä 16 potilasta (2,8 %) kuoli PAH:n vuoksi (pätetapahtuman komponenttina); lumeryhmässä vastaava määrä oli 14 (2,4 %). PAH:ista johtuvia sairaalahoitoja todettiin seleksipagiryhmässä 86 potilaalla (15,0 %) ja lumeryhmässä 123 potilaalla (21,1 %). Seleksipagi pienensi PAH-sta johtuvan sairaalahoidon riskiä ensimmäisenä päätetapahtumana verrattuna lumeeseen (HR 0,67, 99 %:n lv 0,46: 0,98; yksisuuntainen log-rank p-arvo = 0,04).

Kuolemantapausten kokonaismäärä (kaikki syyt) tutkimuksen loppuun mennessä oli seleksipagiryhmässä 100 (17,4 %) ja lumeryhmässä 105 (18,0 %) (HR 0,97, 99 %:n lv 0,68, 1,39). PAH:ista johtuvien kuolemantapausten määrä tutkimuksen loppuun mennessä oli seleksipagiryhmässä 70 (12,2 %) ja lumeryhmässä 83 (14,3 %).

Oireenmukaiset päätetapahtumat

Suorituskyky oli toissijainen päätetapahtuma. 6MWD:n mediaani oli lähtötilanteessa seleksipagiryhmässä 376 m (vaihteluväli: 90–482 m) ja lumeryhmässä 369 m (vaihteluväli: 50–515 m). Seleksipagihoidon lumekorjatun vaikutuksen mediaani 6MWD:ssä oli 12 m (99 %:n lv 1, 24 m; yksisuuntainen p-arvo = 0,0027) jäännöspitoisuuksien ("at trough"; eli noin 12 tunnin kuluttua annoksesta) kohdalla, viikolla 26 mitattuina. Potilailla, joilla ei ollut muuta samanaikaista PAH-spesifistä hoitoa, jäännöspitoisuuksien kohdalla mitattu, lumekorjattu hoitovaikutus oli 34 m (99 %:n lv 10, 63 m).

Elämänlaatua arvioitiin GRIPHON-tutkimuksen potilaspopulaation osajoukossa CAMPHOR-kyselyllä (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review). Viikkoon 26 mennessä ei todettu merkitsevää hoitovaikutusta verrattuna lähtötilanteeseen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Upravin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa on arvioitu pääasiassa terveillä henkilöillä. Seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka oli sekä kerta-annoksen että toistuvien annosten jälkeen suhteessa annokseen, kun arvioinnissa käytettiin enintään 800 mikrog kerta-annoksia ja enintään 1 800 mikrog x 2 toistuvia annoksia. Toistuvan annostelun jälkeen seleksipagin ja sen aktiivisen metaboliitin vakaa tila saavutettiin 3 päivässä. Toistuvan annostelun jälkeen kanta-aine ja aktiivinen metaboliitti eivät kumuloituneet plasmaan.

Terveillä henkilöillä tutkittavien välinen vaihtelu altistuksessa (area under the curve (AUC)-ala annosvälin aikana) seleksipagilla vaihteli vakaassa tilassa 43 % ja vastaava altistus aktiiviselle metaboliitille 39 %. Saman tutkittavan altistusarvojen vaihtelu oli seleksipagin kohdalla 24 % ja aktiivisen metaboliitin kohdalla 19 %.

Vakaan tilan altistus seleksipagille ja aktiiviselle metaboliitille oli samaa luokkaa sekä PAH-potilailla että terveillä henkilöillä. Seleksipagin ja aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka PAH-potilailla ei riippunut taudin vaikeusasteesta eikä muuttunut ajan mittaan.

Imeytyminen

Seleksipagi imeytyy nopeasti ja hydrolysoituu karboksyyliesteriasein välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi.

Peroraalisen annon jälkeen suurimmat havaitut plasman seleksipagipitoisuudet saavutetaan 1–3 tunnissa ja suurimmat havaitut aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa 3–4 tunnissa.

Seleksipagin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on ihmisellä noin 49 %. Tämä johtuu todennäköisimmin seleksipagin ensikierron metaboliasta, sillä valmisteen anto suun kautta tuottaa samankaltaiset aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa kuin saman annoksen anto laskimoon.

Ruoan yhteydessä 400 mikrog. seleksipagin kerta-annoksen tuottama altistus suureni 10 % valkoihoisilla ja pieneni 15 % japanilaisilla, kun taas altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni 27 % (valkoihoiset) ja 12 % (japanilaiset). Lääkkeen ottaminen tyhjään mahaan suurensi haittatapahtumista ilmoittaneiden tutkittavien määrää verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin ruoan kanssa.

Jakautuminen

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 99 % kokonaismäärästä; yhtä runsaasti albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin). Seleksipagin vakaan tilan jakautumistilavuus on 11,7 l.

Biotransformaatio

Seleksipagi hydrolysoituu aktiiviseksi metaboliitiksi maksassa ja suolessa karboksyyliesteriasein välityksellä. Lähinnä CYP2C8:n ja vähäisemmässä määrin myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia johtaa hydroksylaatio- ja dealkylaatiotuotteiden muodostukseen. UGT1A3 ja UGT2B7 osallistuvat aktiivisen metaboliitin glukuronidaatioon. Aktiivista metaboliittia lukuun ottamatta minkään ihmisplasmassa kiertävän metaboliitin osuus kaikesta lääkemateriaalista ei ylitä 3 prosenttia. Suun kautta annettaessa altistus aktiiviselle metaboliitille on vakaassa tilassa noin 3–4 kertaa suurempaa kuin altistus kanta-aineelle sekä terveillä henkilöillä että PAH-potilailla.

Eliminaatio

Seleksipagi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen terminaalisen puoliintumisaian keskiarvo on 0,8–2,5 h. Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on 6,2–13,5 h. Seleksipagin kokonaispuhdistuma elimistöstä on 17,9 l/h. Terveillä henkilöillä lääke eliminoitui täysin 5 päivän kuluessa annosta, lähinnä ulosteeseen (93 % annetusta annoksesta); virtsaan erittyi 12 %.

Erityisryhmät

Sukupuolen, etnisen taustan, iän ja painon ei ole todettu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla seleksipagin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä eikä PAH-potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Altistuksen seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille (maksimipitoisuus plasmassa ja pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä AUC-pinta-ala) todettiin suurentuneen 1,4–1,7-kertaiseksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Maksan vajaatoiminta

Lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla seleksipagialtistus oli 2 kertaa suurempi (luokka A) ja 4 kertaa suurempi (luokka B) kuin terveillä henkilöillä. Altistus aktiiviselle metaboliitille ei muuttunut juurikaan lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja kaksinkertaistui keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Vain kahdelle vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavalle henkilölle annettiin seleksipagia. Näillä kahdella henkilöllä altistus seleksipagille ja sen aktiiviselle metaboliitille oli samaa luokkaa kuin henkilöillä, joilla oli keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla tehdyn tutkimuksen perusteella tehdyn mallinnuksen ja simulaatietietojen perusteella arvioidaan, että vakaan tilan seleksipagialtistus on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavilla kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen noin 2 kertaa suurempi kuin terveillä henkilöillä kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen. Vakaan tilan altistus aktiiviselle metaboliitille arvioidaan olevan näillä potilailla lääkettä kerran vuorokaudessa annosteltaessa samaa luokkaa kuin terveillä henkilöillä kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla todettiin, että ennustettu vakaan tilan altistus oli samaa luokkaa kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla, kun lääke annosteltiin kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jyrsijöillä tehdyissä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa korostuneen farmakologisen vaikutuksen aiheuttama voimakas verenpaineen lasku aiheutti ohimeneviä kliinisiä löydöksiä ja vähensi syömistä ja painon nousua. Aikuisilla ja nuorilla koirilla suoli ja luu/luuydin todettiin seleksipagihoidon jälkeen tärkeimmiksi toksisuuden kohde-elimiksi. Nuorilla koirilla todettiin reisiluun ja/tai tibian epifyseaalisen kasvulevyn sulkeutumisen hidastumista. NOAEL-annostasoa eli annostasoa, joka ei aiheuttanut havaittuja haittavaikutuksia, ei määritetty. Nuorilla koirilla havaittiin sporadisesti suolentuppeumaa, joka johtui prostasyklinin kaltaisista vaikutuksista suolen motiliteettiin. IP-reseptoriin kohdistuvan tehon suhteen korjatut aktiivisen metaboliitin turvallisuusmarginaalit olivat 2-kertaiset (kokonaisaltistuksen perusteella) verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Kyseistä löydöstä ei todettu hiirellä eikä rotalla tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Koska koirien taipumus suolentuppeumaan on lajispesifinen, löydöksellä ei katsota olevan merkitystä aikuisille ihmisille.

Koiratutkimuksissa todettiin luun luutumisen lisääntymistä ja tähän liittyviä luuydinmuutoksia, minkä katsotaan johtuvan EP₄-reseptorien aktivaatiosta koirilla. Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät aktivoi ihmisen EP₄-reseptoreja, joten vaikutus on lajispesifinen eikä sillä siis ole merkitystä ihmiselle.

Seleksipagi ja sen aktiivinen metaboliitti eivät ole genotoksisia perustuen genotoksisuustutkimusten tuottamaan kokonaisnäyttöön.

Kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa seleksipagi suurensi kilpirauhasadenoomien ilmentymistä hiirellä ja leydiginsoluadenoomien ilmentymistä rotalla. Mekanismit ovat jyrsijöille spesifisiä. Kahden hoitovuoden jälkeen todettiin verkkokalvon arteriolien kiemuraisuutta vain rotalla. Mekanistisesti ajatellen vaikutuksen katsotaan johtuvan elinikäisestä vasodilataatiosta ja tämän aiheuttamista muutoksista silmän hemodynamiikassa. Muita seleksipagin aiheuttamia histopatologisia löydöksiä on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on ihmiselle vain vähäinen merkitys.

Rotalla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa todettiin kiimakierron pitenemistä ja paritteluun kuluvan ajan (päiviä) pitenemistä, kun altistus oli 173-kertaisesti terapeuttista altistusta suurempi (kokonaisaltistusten perusteella); annostasoa, jolla ei todettu vaikutuksia, oli 30 kertaa terapeuttista altistusta suurempi. Hedelmällisyysparametreissa ei tapahtunut muita muutoksia.

Seleksipagi ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kanilla (altistus seleksipagille 13-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 43-kertainen verrattuna terapeuttiseen altistukseen; luvut perustuvat

kokonaisaltistukseen). Mahdollisten IP-reseptoriin liittyvien lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten turvallisuusmarginaali hedelmällisyyden suhteen oli 20 ja turvallisuusmarginaali alkion- ja sikiönkehityksen suhteen rotalla 5 ja kanilla 1 (vapaan altistuksen perusteella), kun tiedot korjattiin reseptoriin kohdistuvan tehon erojen suhteen. Rotalla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa seleksipagi ei aiheuttanut emon eikä poikasten lisääntymistoimintoihin kohdistuneita muutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

mannitoli (E421)
maissitärkkelys
matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa
hydroksipropyyliselluloosa
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 800 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 1000 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 1200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
musta rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 1400 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

Uptravi 1600 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

hypromelloosi
propyleeniglykoli
titaanidioksidi (E171)
musta rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)
karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyamidi / alumiini / HDPE / PE, johon upotettu kuivatusainetta / HDPE-läpipainopakkaus, sinetöity alumiinifoliolla.

Uptravi 200 mikrogrammaa kalvopäällysteinen tabletti

Kotelo, jossa 10 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia ja 60 tai 140 kalvopäällysteistä tablettia (titrauspakkaukset).

Uptravi 400 mikrogrammaa, 600 mikrogrammaa, 800 mikrogrammaa, 1000 mikrogrammaa, 1200 mikrogrammaa, 1400 mikrogrammaa ja 1600 mikrogrammaa, kalvopäällysteinen tabletti

Kotelo, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07/2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.