

1. LEGEMIDLETS NAVN

Uptravi 200 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 400 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 600 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 800 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 1000 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 1200 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 1400 mikrogram filmdrasjerte tabletter
Uptravi 1600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Uptravi 200 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mikrogram seleksipag.

Uptravi 400 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mikrogram seleksipag.

Uptravi 600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mikrogram seleksipag.

Uptravi 800 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mikrogram seleksipag.

Uptravi 1000 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mikrogram seleksipag.

Uptravi 1200 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1200 mikrogram seleksipag.

Uptravi 1400 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1400 mikrogram seleksipag.

Uptravi 1600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1600 mikrogram seleksipag.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Uptravi 200 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, lysegul, filmdrasjert tablett med "2" preget på den ene siden.

Uptravi 400 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, rød, filmdrasjert tablett med "4" preget på den ene siden.

Uptravi 600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, lysfiolett, filmdrasjert tablett med “6” preget på den ene siden.

Uptravi 800 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, grønn, filmdrasjert tablett med “8” preget på den ene siden.

Uptravi 1000 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, oransje, filmdrasjert tablett med “10” preget på den ene siden.

Uptravi 1200 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, mørkfiolett, filmdrasjert tablett med “12” preget på den ene siden.

Uptravi 1400 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, mørkegul, filmdrasjert tablett med “14” preget på den ene siden.

Uptravi 1600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Rund, 7,3 mm i diameter, brun, filmdrasjert tablett med “16” preget på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Uptravi er indisert for langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i WHO funksjonsklasse (FC) II–III, enten som kombinasjonsbehandling hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med en endotelinreseptor-antagonist (ERA) og/eller en PDE-5-hemmer (hemmer av fosfodiesterase type 5), eller som monoterapi hos pasienter som disse behandlingene ikke er egnet for.

Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkludert idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevevssykdom og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Individuell dosetitrering

Hver pasient skal opptitreres til høyeste individuelt tolererte dose, som kan være i området fra 200 mikrogram to ganger daglig til 1600 mikrogram to ganger daglig (individuell vedlikeholdsdose).

Anbefalt startdose er 200 mikrogram to ganger daglig, med omtrent 12 timers mellomrom. Dosen økes trinnvis med 200 mikrogram to ganger daglig, vanligvis med en ukes mellomrom. I begynnelsen av behandlingen og ved hvert opptitreringstrinn er det anbefalt å ta første dose om kvelden. Under dosetitreringen kan det forekomme bivirkninger som skyldes virkningsmekanismen til seleksipag (som hodepine, diaré, kvalme og oppkast, kjevesmerte, myalgi, smerte i ekstremiteter, artralgi og rødme). Disse bivirkningene er vanligvis forbigående eller kan kontrolleres med symptomatisk behandling (se pkt. 4.8). Dersom en pasient øker til en dose som ikke tolereres, skal dosen reduseres til forrige dosenivå.

Hos pasienter der opptitrering ble begrenset av andre årsaker enn bivirkninger som skyldes virkningsmekanismen til seleksipag, kan man vurdere et nytt forsøk på opptitrering til høyeste individuelt tolererte dose, inntil en maksimumsdose på 1600 mikrogram to ganger daglig.

Individuell vedlikeholdsdose

Vedlikeholdsdosen bør være høyeste tolererte dose som ble nådd under dosetitreringen. Dersom behandlingen etter en tid tåles dårligere ved en gitt dose, bør symptomatisk behandling og/eller dosereduksjon til forrige lavere dose vurderes.

Avbrytelser og seponering

Dersom en dose blir glemt, skal den tas så snart som mulig. Den glemte dosen skal ikke tas dersom neste planlagte dose skal tas i løpet av ca. 6 timer.

Dersom behandlingen blir glemt i 3 dager eller mer, bør behandlingen med Uptravi gjenopptas ved en lavere dose og deretter opptitreres.

Det er begrenset erfaring med brå seponering av seleksipag hos pasienter med PAH. Det er ingen evidens for akutt rebound-effekt.

Dersom det tas en beslutning om å seponere Uptravi, bør det gjøres gradvis mens en alternativ behandling blir introdusert.

Dosejustering ved samtidig administrasjon av moderate CYP2C8-hemmere

Reduser dosering av Uptravi til én dose daglig ved samtidig administrasjon av moderate CYP2C8-hemmere (f.eks. klopidogrel, deferasiroks og teriflunomid). Dersom behandlingen ikke tolereres ved en gitt dose, bør symptomatisk behandling og/eller en dosereduksjon til neste lavere dose vurderes. Gå tilbake til to ganger daglig dosering av Uptravi når samtidig administrasjon av moderate CYP2C8-hemmere er avsluttet (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre personer (se pkt. 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med pasienter over 75 år. Uptravi bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Seleksipag bør ikke administreres til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C; se pkt. 4.4). For pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør startdosen av behandlingen være 200 mikrogram én gang daglig, og dosen bør økes én gang i uken i trinn på 200 mikrogram én gang daglig, inntil det oppstår bivirkninger som skyldes virkningsmekanismen til seleksipag og som ikke tolereres eller kontrolleres medisinsk. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig å endre startdosen hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²). Dosetitrering skal utføres med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av seleksipag hos barn i alderen 0 år til yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Administrasjon av seleksipag i den pediatrike populasjonen er ikke anbefalt. Dyrestudier indikerer økt risiko for invaginasjon, men den kliniske relevans av disse funnene er ikke kjent (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal tas peroralt morgen og kveld. For å bedre tolerabiliteten er det anbefalt å ta Uptravi med mat. I begynnelsen av hver opptitreringsfase skal første økte dose tas om kvelden.

Tablettene skal ikke deles, knuses eller tygges. De skal svelges hele med vann.

Svaksynte eller blinde pasienter skal oppfordres til å be en annen person om hjelp når de skal ta Upravi i titreringsperioden.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig koronar hjertesykdom eller ustabil angina.
- Hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene.
- Dekompensert hjertesvikt, såfremt den ikke er under nøye medisinsk overvåking.
- Alvorlige arytmier.
- Cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transient iskemisk anfall, slag) i løpet av de siste 3 månedene.
- Medfødt eller ervervet klaffefeil med klinisk relevant forstyrrelse av myokardfunksjonen, som ikke er relatert til pulmonal hypertensjon.
- Samtidig bruk av sterke CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil, se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon

Seleksipag har vasodilaterende egenskaper som kan føre til redusert blodtrykk. Før forskrivning av Upravi bør legen vurdere nøye om pasienter med visse underliggende tilstander kan bli negativt påvirket av den vasodilaterende effekten (f.eks. pasienter på antihypertensiv behandling eller pasienter med hypotensjon ved hvile, hypovolemi, alvorlig obstruksjon i venstre ventrikkels utløp eller autonom dysfunksjon) (se pkt. 4.8).

Hypertyreoidisme

Hypertyreoidisme er observert i forbindelse med Upravi. Testing av skjoldbruskkjertelens funksjon anbefales når det er klinisk indisert basert på tegn eller symptomer på hypertyreoidisme (se pkt. 4.8).

Veno-okklusiv lungesykdom

Det er rapportert tilfeller av lungeødem ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostasyklinere) hos pasienter med veno-okklusiv lungesykdom. Muligheten for veno-okklusiv lungesykdom skal derfor tas i betraktning dersom tegn på lungeødem forekommer når Upravi blir administrert til pasienter med PAH. Dersom det blir bekreftet, skal behandlingen seponeres.

Eldre (≥ 65 år)

Det er begrenset klinisk erfaring med seleksipag hos pasienter over 75 år, og Upravi skal derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen klinisk erfaring med seleksipag hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og behandling bør derfor ikke administreres til disse pasientene. Eksponeringen for seleksipag og den aktive metabolitten er høyere hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B; se pkt. 5.2). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør Upravi administreres én gang daglig (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) må det utvises forsiktighet under dosetitrering. Det er ingen erfaring med Upravi hos pasienter som får dialyse (se pkt. 5.2), og Upravi bør derfor ikke brukes hos disse pasientene.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder, må bruke effektiv antikonsepsjon mens de bruker seleksipag (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på seleksipag

Seleksipag blir hydrolysert til sin aktive metabolitt av karboksylestaser (se pkt. 5.2). Både seleksipag og den aktive metabolitten gjennomgår oksidativ metabolisering hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad av CYP3A4. Glukuronideringen av den aktive metabolitten katalyseres av UGT1A3 og UGT2B7. Seleksipag og den aktive metabolitten er substrater for OATP1B1 og OATP1B3. Seleksipag er et svakt substrat for efflukspumpen P-glykoprotein (P-gp). Den aktive metabolitten er et svakt substrat for brystkreftresistens-protein (BCRP).

Farmakokinetikken til seleksipag og den aktive metabolitten blir ikke påvirket av warfarin.

Hemmere av CYP2C8

Bruk av 600 mg gemfibrozil, en sterk CYP2C8-hemmer, to ganger daglig, ga omtrent en fordobling av eksponeringen for seleksipag, mens eksponeringen for den aktive metabolitten, den største bidragsyteren til effekt, økte omtrent 11 ganger. Samtidig administrasjon av Upravi med sterke CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av Upravi med klopidogrel (metningsdose på 300 mg eller vedlikeholdsdose på 75 mg en gang daglig), en moderat CYP2C8-hemmer, hadde ingen relevant effekt på eksponeringen for seleksipag, men økte eksponeringen for den aktive metabolitten ca. 2,2 og 2,7 ganger etter henholdsvis metningsdose og vedlikeholdsdose. Doseringsfrekvens av Upravi bør reduseres til én gang daglig ved samtidig administrasjon av moderate CYP2C8-hemmere (f.eks. klopidogrel, deferasiroks og teriflunomid). Doseringsfrekvens av Upravi bør reverseres til to ganger daglig når samtidig administrasjon av moderate CYP2C8-hemmere er avsluttet (se pkt. 4.2).

Induktorer av CYP2C8

Bruk av 600 mg rifampicin, en induktor av CYP2C8 (og UGT-enzymmer), én gang daglig, ga ingen endring i eksponeringen for seleksipag, mens eksponeringen for den aktive metabolitten ble halvert. Dosejustering av seleksipag kan være nødvendig ved samtidig administrasjon av CYP2C8-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin).

Hemmere av UGT1A3 og UGT2B7

Effekten av sterke UGT1A3- og UGT2B7-hemmere (valproinsyre, probenecid og flukonazol), på eksponeringen for seleksipag og den aktive metabolitten, er ikke studert. Det må utvises forsiktighet når disse legemidlene blir administrert samtidig med Upravi. En potensiell farmakokinetisk interaksjon med sterke UGT1A3- og UGT2B7-hemmere kan ikke utelukkes.

Hemmere og induktorer av CYP3A4

Bruk av 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir, en sterk CYP3A4-hemmer, to ganger daglig, ga omtrent en fordobling av eksponeringen for seleksipag, mens eksponeringen for den aktive metabolitten av seleksipag ikke ble endret. Tatt i betraktning at den aktive metabolitten er 37 ganger mer potent, er denne effekten ikke klinisk relevant. At en sterk hemmer av CYP3A4 ikke påvirket farmakokinetikken til den aktive metabolitten, indikerer at CYP3A4 ikke er viktig for eliminering av den aktive metabolitten, og det forventes ikke at CYP3A4-induktorer skal ha noen effekt på farmakokinetikken til den aktive metabolitten.

PAH-spesifikke behandlinger

I den placebo-kontrollerte fase 3-studien med PAH-pasienter, førte bruk av seleksipag i kombinasjon med både en ERA og en PDE-5-hemmer til 30 % lavere eksponering for den aktive metabolitten.

Transportørhemmere (lopinavir/ritonavir)

Bruk av lopinavir/ritonavir, en sterk hemmer av OATP (OATP1B1 og OATP1B3) og av P-gp, i dosen 400 mg/100 mg to ganger daglig, ga omtrent en fordobling av eksponeringen for seleksipag, mens eksponeringen for den aktive metabolitten av seleksipag ikke ble endret. Siden den farmakologiske effekten hovedsaklig skyldes den aktive metabolitten, er dette ikke klinisk relevant.

Effekten av seleksipag på andre legemidler

Seleksipag og den aktive metabolitten hemmer eller induserer ikke cytokrom P450-enzymmer og transportenzymmer ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Antikoagulanter eller hemmere av blodplateaggregering

Seleksipag hemmer blodplateaggregering *in vitro*. I den placebo-kontrollerte fase 3-studien med PAH-pasienter ble ingen økt blødningsrisiko påvist med seleksipag sammenlignet med placebo, heller ikke når seleksipag ble administrert med antikoagulanter (som heparin, antikoagulanter av kumarin-type) eller hemmere av blodplateaggregering. I en studie med friske personer endret ikke seleksipag (400 mikrogram to ganger daglig) eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) etter en enkeltdose på 20 mg warfarin. Seleksipag påvirket ikke den farmakodynamiske effekten av warfarin på INR (internasjonalt normalisert ratio).

Midazolam

Ved steady state etter opptitrering til 1600 mikrogram seleksipag to ganger om dagen ble det ikke observert noen klinisk relevant endring i eksponering for midazolam, et sensitivt intestinalt og hepatisk CYP3A4-substrat, eller dets metabolitt, 1-hydroksymidazolam. Samtidig administrering av seleksipag med CYP3A4-substrater krever ikke dosejustering.

Hormonelle antikonseptiva

Spesifikke interaksjonsstudier med hormonelle antikonseptiva er ikke utført. Siden seleksipag ikke påvirker eksponeringen for CYP3A4-substratene midazolam og R-warfarin eller CYP2C9-substratet S-warfarin, er redusert effekt av hormonelle antikonseptiva ikke forventet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv antikonsepsjon mens de bruker seleksipag (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av seleksipag hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Ved *in vitro*-testing av reproduksjonstoksisitet hadde seleksipag og dets hovedmetabolitt 20 til 80 ganger lavere aktivitet ved prostasyklin-reseptorer (IP-reseptorer) hos dyrearter enn hos mennesker. Sikkerhetsmarginene for potensielle IP-reseptor-medierte effekter på reproduksjon er derfor lavere enn for ikke-IP-relaterte effekter (se pkt. 5.3).

Uptravi er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om seleksipag eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter utskilles seleksipag eller dets metabolitter i melken (se pkt. 5.3). En risiko for et diende barn kan ikke utelukkes. Uptravi skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig. I rottestudier forårsaket seleksipag i høye doser forbigående forstyrrelser i østrussyklus, men påvirket ikke fertilitet (se pkt. 5.3). Eventuell relevans for mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Uptravi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientens kliniske status og bivirkningsprofilen til seleksipag (som hodepine eller hypotensjon, se pkt. 4.8) bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er hodepine, diaré, kvalme og oppkast, kjevesmerte, myalgi, smerte i ekstremiteter, artralgi og rødme. Disse reaksjonene forekommer hyppigere under opptitreringsfasen. De fleste av disse reaksjonene er av lett til moderat intensitet.

Sikkerheten til seleksipag er evaluert i en langtids, placebo-kontrollert fase 3-studie med 1156 pasienter med symptomatisk PAH. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 76,4 uker (median 70,7 uker) for pasienter som fikk seleksipag, mot 71,2 uker (median 63,7 uker) for pasienter som fikk placebo. Eksponeringen for seleksipag var opptil 4,2 år.

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra den kliniske hovedstudien er oppgitt i tabellen nedenfor. Bivirkningene er rangert etter frekvens innenfor hvert organklassesystem (SOC) og presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi* Redusert hemoglobin*	
Endokrine sykdommer		Hypertyreoidisme* Redusert tyreoideastimulerende hormon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt matlyst Redusert vekt	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*		
Hjertesykdommer			Sinustakykardi*
Karsykdommer	Rødme*	Hypotensjon*	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt (av ikke-infeksiøs opprinnelse)	Nesetetthet	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré* Oppkast* Kvalme*	Abdominal smerte Dyspepsi*	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Urtikaria Erytem	

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Kjevesmerte* Myalgi* Artralgi* Smerte i ekstremiteter*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte	

* Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske effekter relatert til titrering og vedlikeholdsbehandling

Bivirkninger relatert til virkningsmekanismen til seleksipag, blir ofte observert, spesielt i perioden med individuell dosetitrering, og er oppgitt i tabellen nedenfor:

Prostacyclin-lignende/relaterte bivirkninger	Titrering		Vedlikehold	
	Seleksipag	Placebo	Seleksipag	Placebo
Hodepine	64 %	28 %	40 %	20 %
Diaré	36 %	12 %	30 %	13 %
Kvalme	29 %	13 %	20 %	10 %
Kjevesmerte	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgi	15 %	5 %	9 %	3 %
Smerte i ekstremiteter	14 %	5 %	13 %	6 %
Oppkast	14 %	4 %	8 %	6 %
Rødme	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgi	7 %	5 %	9 %	5 %

Disse bivirkningene er vanligvis forbigående eller kan vanligvis kontrolleres med symptomatisk behandling. Av pasientene på seleksipag seponerte 7,5 % behandlingen på grunn av disse bivirkningene. Den omtrentlige raten av bivirkninger som var alvorlige, var 2,3 % i seleksipag-gruppen og 0,5 % i placebo-gruppen. I klinisk praksis er det observert at gastrointestinale bivirkninger responderer på legemidler mot diaré, oppkast og kvalme og/eller legemidler mot funksjonelle gastrointestinale sykdommer. Smertefulle bivirkninger blir ofte behandlet med analgetika (som paracetamol).

Redusert hemoglobin

I en placebo-kontrollert fase 3-studie med PAH-pasienter var gjennomsnittlig absolutt endring i hemoglobin ved regelmessige besøk sammenlignet med baseline, i området $-0,34$ til $-0,02$ g/dl i seleksipag-gruppen, mot $-0,05$ til $0,25$ g/dl i placebo-gruppen. En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til under 10 g/dl ble rapportert hos 8,6 % av de seleksipag-behandlede pasientene og hos 5,0 % av pasientene på placebo.

I en placebo-kontrollert fase 3-studie med pasienter med nydiagnostisert PAH var gjennomsnittlig absolutt endring i hemoglobin ved regelmessige besøk sammenlignet med baseline, i området $-1,77$ til $-1,26$ g/dl i gruppen med trippelbehandling (seleksipag, macitentan, tadalafil), mot $-1,61$ til $-1,28$ g/dl i gruppen med dobbelbehandling (placebo, macitentan og tadalafil). En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til under 10 g/dl ble rapportert hos 19,0 % av pasientene i gruppen med trippelbehandling og 14,5 % i gruppen med dobbelbehandling. Anemi ble rapportert med frekvensen svært vanlig (13,4 %) i gruppen med trippelbehandling og frekvensen vanlig (8,3 %) i gruppen med dobbelbehandling.

Tester av tyreoidfunksjonen

I en placebo-kontrollert fase 3-studie med PAH-pasienter ble hypertyreoidisme rapportert hos 1,6 % av pasientene i seleksipag-gruppen, mot ingen tilfeller i placebo-gruppen (se pkt. 4.4). I seleksipag-gruppen ble det observert en reduksjon (opptil $-0,3$ MU/liter fra en baseline median på 2,5 MU/liter) i

median tyreoidea-stimulerende hormon ved de fleste besøk. I placebo-gruppen var det liten endring i medianverdier. Det var ingen gjennomsnittsendringer i trijodtyronin eller tyroksin i noen av gruppene.

Økt hjertefrekvens

I den placebo-kontrollerte fase 3-studien med PAH-pasienter ble det observert en forbigående økning i gjennomsnittlig hjertefrekvens på 3–4 bpm 2–4 timer etter administrering. Elektrokardiogram viste sinustakykardi hos 11,3 % av pasientene i seleksipag-gruppen, mot 8,8 % i placebo-gruppen (se pkt. 5.1).

Hypotensjon

I den placebo-kontrollerte fase 3-studien med PAH-pasienter ble det rapportert hypotensjon hos 5,8 % av pasientene i seleksipag-gruppen, mot 3,8 % i placebo-gruppen. Gjennomsnittlig absolutt endring i systolisk blodtrykk ved regelmessige besøk sammenlignet med baseline, var i området –2,0 til –1,5 mmHg i seleksipag-gruppen, mot –1,3 til 0,0 mmHg i placebo-gruppen, og i diastolisk blodtrykk i området –1,6 til –0,1 mmHg i seleksipag-gruppen, mot –1,1 til 0,3 mmHg i placebo-gruppen. Fall i systolisk blodtrykk til under 90 mmHg ble registrert hos 9,7 % av pasientene i seleksipag-gruppen, mot 6,7 % i placebo-gruppen.

Dyspepsi

I en placebo-kontrollert fase 3-studie med pasienter med nydiagnostisert PAH ble dyspepsi rapportert med frekvensen svært vanlig (16,8 %) hos pasienter som fikk trippelbehandling (seleksipag, macitentan, tadalafil) og frekvensen vanlig (8,3 %) hos pasienter som fikk dobbelbehandling (placebo, macitentan og tadalafil).

Langtidssikkerhet

Av de 1156 pasientene som deltok i hovedstudien, gikk 709 pasienter inn i en åpen langtidsforlengelsesstudie (330 pasienter som fortsatte med seleksipag fra GRIPHON-studien og 379 pasienter som fikk placebo i GRIPHON og byttet til seleksipag). Langtidsoppfølging av pasienter behandlet med seleksipag med en median behandlingsvarighet på 30,5 måneder og maksimalt opptil 103 måneder, viste en sikkerhetsprofil som var tilsvarende den observert i den kliniske hovedstudien beskrevet ovenfor.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert isolerte tilfeller av overdose på opptil 3200 mikrogram. Lett, forbigående kvalme var eneste rapporterte konsekvens. Ved overdosering må støttetiltak iverksettes etter behov. Dialyse er sannsynligvis ikke effektivt fordi seleksipag og den aktive metabolitten har høy grad av proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin. ATC-kode: B01AC27

Virkningsmekanisme

Seleksipag er en selektiv IP-reseptoragonist som skiller seg fra prostasyklin og dets analoger. Seleksipag blir hydrolysert av karboksylesteraser til den aktive metabolitten, som er omtrent 37 ganger mer potent enn seleksipag. Seleksipag og den aktive metabolitten er IP-reseptoragonister med høy affinitet og selektivitet for IP-reseptoren i motsetning til andre prostanoid-reseptorer (EP₁–EP₄, DP, FP, og TP). Lav selektivitet for EP₁, EP₃, FP og TP er viktig fordi disse er velkjente kontraktile reseptorer i gastrointestinalkanalen og blodkar. Lav selektivitet for EP₂, EP₄ og DP₁ er viktig fordi disse reseptorene medierer immunsuppressive effekter.

Stimulering av IP-reseptoren med seleksipag og den aktive metabolitten fører til vasodilaterende samt anti-proliferative og anti-fibrotiske effekter. Seleksipag forhindret kardial og pulmonal remodellering i en rottemodell for PAH og forårsaket proporsjonal reduksjon i pulmonalt og perifert trykk. Dette indikerer at perifer vasodilatasjon gjenspeiler farmakodynamisk effekt i lungene. Seleksipag forårsaket ikke desensibilisering av IP-reseptorer *in vitro* eller takyfyllakse i en rottemodell.

Farmakodynamiske effekter

Hjertets elektrofysiologi

I en omfattende QT-studie med friske personer ga gjentatte doser på 800 og 1600 mikrogram seleksipag to ganger daglig ingen effekt på hjertets repolarisering (QT_c-intervall) eller ledning (PR- og QRS-intervaller), men hadde en lett akselererende effekt på hjerterefrekvens (den placebo-korrigerede, baseline-korrigerede økningen av hjerterefrekvens nådde 6–7 bpm 1,5 til 3 timer etter administrering av 800 mikrogram seleksipag, og 9–10 bpm på samme tidspunkt etter 1600 mikrogram seleksipag).

Koagulasjonsfaktorer

I fase 1- og fase 2-studier ble det observert en lett reduksjon i plasmanivået av von Willebrand-faktor (vWF) med seleksipag; vWF-verdien holdt seg over nedre grenseverdi for normalområdet.

Pulmonal hemodynamikk

I en dobbelblind, placebo-kontrollert, klinisk fase 2-studie undersøkte man hemodynamiske variabler etter 17 ukers behandling av pasienter med PAH i WHO FC II–III som samtidig fikk ERA og/eller PDE-5-hemmer. Pasienter som titrerte seleksipag til en individuelt tolerert dose (200 mikrogram to ganger daglig trinnvis opp til 800 mikrogram to ganger daglig; N = 33), oppnådde en statistisk signifikant gjennomsnittlig reduksjon i pulmonal karmotstand på 30,3 % (95 % konfidensintervall [KI]: –44,7 %, –12,2 %; p = 0,0045) og en økning i hjerteindeks (gjennomsnittlig behandlingseffekt) på 0,48 liter/min/m² (95 % KI: 0,13; 0,83) sammenlignet med placebo (N = 10).

Klinisk sikkerhet og effekt

Effekt hos pasienter med PAH

Effekten av seleksipag på progresjonen av PAH ble vist i en multisenter, langtids (maksimal eksponeringsvarighet omtrent 4,2 år), dobbeltblind, placebo-kontrollert, parallellgruppe, hendelsestyrt fase 3-studie (GRIPHON) med 1156 pasienter med symptomatisk (WHO FC I–IV) PAH. Pasientene ble randomisert til enten placebo (N = 582) eller seleksipag (N = 574) to ganger daglig. Dosen ble ukentlig økt med 200 mikrogram to ganger daglig for å bestemme den individuelle vedlikeholdsdosen (200–1600 mikrogram to ganger daglig).

Det primære endepunktet for studien var tiden til første opptreden av en morbiditet eller død før avsluttet behandling, definert som et sammensatt endepunkt med død av alle årsaker; eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH; eller progresjon av PAH som medførte behov for lungetransplantasjon eller atrial ballongseptostomi; eller oppstart av parenteral prostanoid-behandling eller kronisk oksygenbehandling; eller andre hendelser som innebar sykdomsprogresjon (pasienter i WHO FC II eller III ved baseline) bekreftet med en reduksjon i 6-minutters gangdistanse (6MWD) fra baseline ($\geq 15\%$) og forverring av WHO FC eller (pasienter i WHO FC III eller IV ved baseline) bekreftet ved en reduksjon i 6MWD fra baseline ($\geq 15\%$) og behov for ytterligere PAH-spesifikk behandling.

Alle hendelser ble bekreftet av en uavhengig beslutningskomité som var blindet for behandlingsallokering.

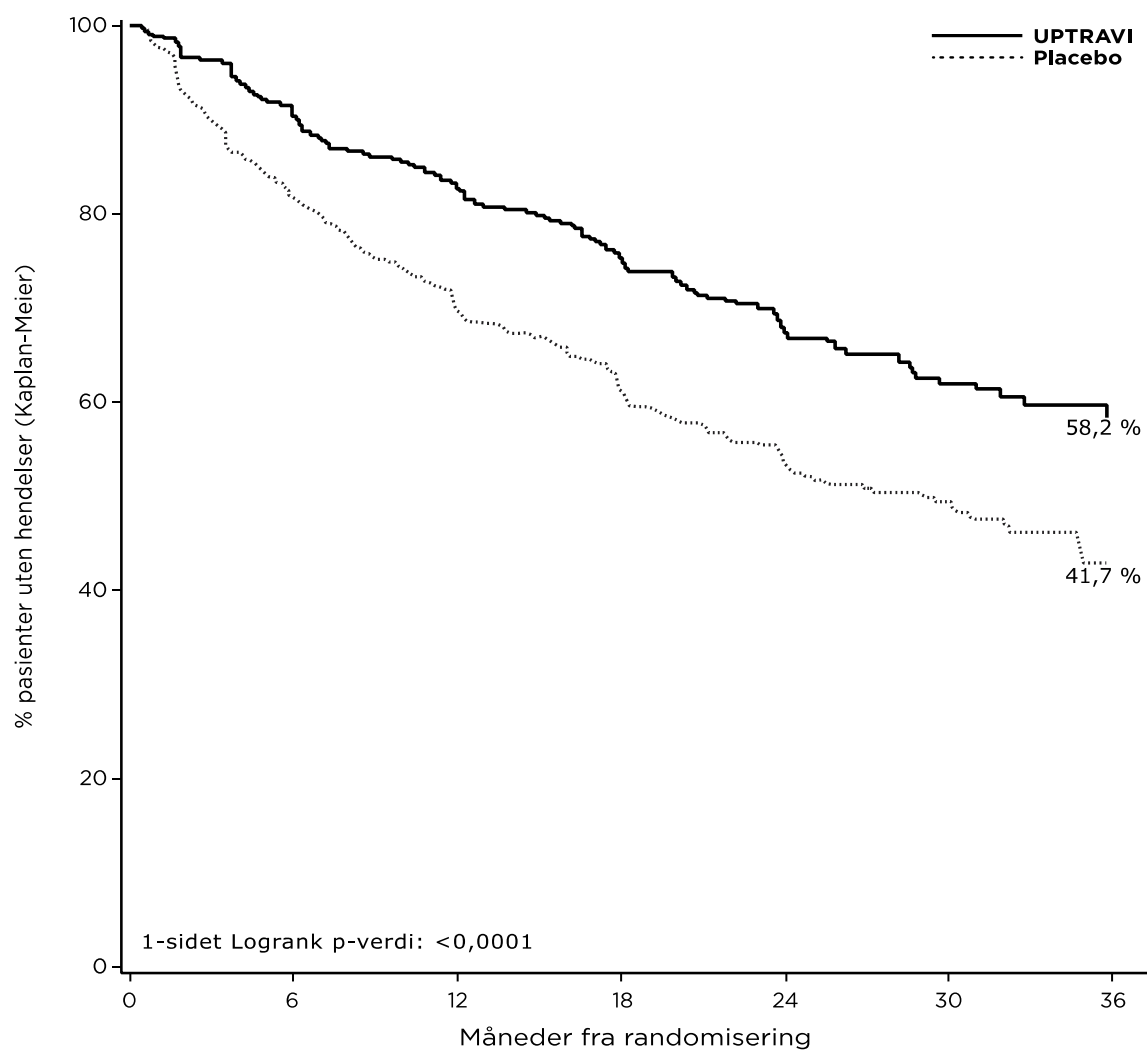
Gjennomsnittsalderen var 48,1 år (intervall 18–80 år), og de fleste personene var med europeisk avstamning (65,0 %) og kvinner (79,8 %). 17,9 % av pasientene var ≥ 65 år og 1,1 % ≥ 75 år. Omtrent 1 %, 46 %, 53 % og 1 % av pasientene var i henholdsvis WHO FC I, II, III og IV ved baseline. Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (58 %), fulgt av PAH forårsaket av bindevevssykdom (29 %), PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (10 %), og PAH relatert til annen etiologi (legemidler og toksiner [2 %] og HIV [1 %]).

Ved baseline ble de fleste studiedeltakerne (80 %) behandlet med en stabil dose av en spesifikk behandling mot PAH, enten en ERA (15 %) eller en PDE-5-hemmer (32 %) eller både en ERA og en PDE-5-hemmer (33 %).

Total median dobbeltblind behandlingsvarighet var 63,7 uker for placebogruppen og 70,7 uker for seleksipag-gruppen. 23 % av pasientene på seleksipag oppnådde vedlikeholdsdoser i området 200–400 mikrogram, 31 % oppnådde doser i området 600–1000 mikrogram, og 43 % oppnådde doser i området 1200–1600 mikrogram.

Behandling med seleksipag 200–1600 mikrogram to ganger daglig førte til 40 % reduksjon (hasardratio [HR] 0,60; 99 % KI: 0,46, 0,78; ensidig log-rank p-verdi $< 0,0001$) i forekomsten av morbiditet eller død i inntil innen 7 dager etter siste dose, sammenlignet med placebo (Figur 1). Den fordelaktige effekten av seleksipag kunne primært tilskrives færre sykehusinnleggelser på grunn av PAH og en reduksjon i andre hendelser forårsaket av sykdomsprogresjon (Tabell 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer for første hendelse relatert til morbiditet/mortalitet



UPTRAVI-pasienter:

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

Placebo-pasienter:

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

Tabell 1 Oppsummering av endepunktshendelser

Endepunkt og statistikk	Pasienter med en hendelse		Sammenligning av behandling: seleksipag kontra placebo			
	Placebo (N=582)	Seleksipag (N=574)	Absolutt risiko-reduksjon	Relativ risiko-reduksjon (99 % KI)	HR (99 % KI)	p-verdi
Morbiditet/Mortalitets-hendelse ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Sykehus-innleggelse på grunn av PAH ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Sykdoms-progresjon ^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Oppstart av i.v./s.c. Prostanoid eller oksygenerapi ^{b,c} n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Død innen EOT + 7 dager ^d n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Død innen studie-avslutning ^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

KI = konfidensintervall; EOT = end of treatment (avsluttet behandling); HR = hazard ratio; i.v. = intravenøst; PAH = pulmonal arteriell hypertensjon; s.c. = subkutant.

^a % av pasientene med en hendelse ved 36 måneder = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meier-estimat})$; hazard ratio estimert ved bruk av Coxs proporsjonale hazard-modell; ikke-stratifisert, ensidig log-rank p-verdi

^b % av pasientene med en hendelse som del av det primære endepunktet inntil avsluttet behandling + 7 dager; hazard ratio estimert ved bruk av Aalen Johansens metode; tosidig p-verdi ved bruk av Grays test

^c Omfatter 'Behov for lungetransplantasjon eller atrial septostomi' (1 pasient på seleksipag og 2 på placebo)

^d % av pasientene med en hendelse inntil avsluttet behandling + 7 dager eller inntil studieavslutning; hazard ratio estimert ved bruk av Coxs proporsjonale hazard-modell; ikke-stratifisert, ensidig log-rank p-verdi

Den numeriske økningen i antall dødsfall fram til avsluttet behandling + 7 dager, men ikke innen studieavslutning, ble undersøkt nærmere i en matematisk modell, som viste at ubalansen i dødsfall er i samsvar med antagelsen om en nøytral effekt på PAH-mortalitet og reduksjon av ikke-fatale hendelser.

Den observerte effekten av seleksipag i forhold til placebo på det primære endepunktet var konsekvent på tvers av individuelle vedlikeholdsdoser, vist ved hasardratio for de tre forhåndsdefinerte kategoriene (0,60 for 200–400 mikrogram to ganger daglig, 0,53 for 600–1000 mikrogram to ganger daglig og 0,64 for 1200–1600 mikrogram to ganger daglig), som var i samsvar med den totale behandlingseffekten (0,60).

Effekten av seleksipag på det primære endepunktet var ensartet på tvers av undergrupper for alder, kjønn, etnisitet, etiologi, geografisk område, WHO FC, og som monoterapi eller i kombinasjon med en ERA eller en PDE-5-hemmer eller trippelkombinasjon med både en ERA og en PDE-5-hemmer.

Tiden til PAH-relatert død eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH ble betraktet som et sekundært endepunkt. Risikoen for en hendelse for dette endepunktet ble redusert med 30 % hos pasienter som fikk seleksipag, sammenlignet med placebo (HR 0,70, 99 % KI: 0,50, 0,98; ensidig log-rank $p = 0,0031$). Prosentandelene av pasienter med en hendelse ved måned 36, var 28,9 % og 41,3 % i henholdsvis seleksipag- og placebo-gruppen, og absolutt risiko-reduksjon var 12,4 %.

Antall pasienter der første hendelse var død på grunn av PAH eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH før avslutning av behandlingen, var 102 (17,8 %) i seleksipag-gruppen og 137 (23,5 %) i placebo-gruppen. Død på grunn av PAH som en komponent av det primære endepunktet, inntraff for 16 (2,8 %) pasienter på seleksipag og 14 (2,4 %) på placebo. Sykehusinnleggelse på grunn av PAH ble observert for 86 (15,0 %) pasienter på seleksipag og 123 (21,1 %) pasienter på placebo. Seleksipag reduserte risikoen for sykehusinnleggelse på grunn av PAH som en første utfallshendelse, sammenlignet med placebo (HR 0,67, 99 % KI: 0,46, 0,98; ensidig log-rank $p = 0,04$).

Det totale antall dødsfall av alle årsaker før studieavslutning var 100 (17,4 %) for seleksipag-gruppen og 105 (18,0 %) for placebo-gruppen (HR 0,97, 99 % KI: 0,68, 1,39). Antall dødsfall på grunn av PAH før studieavslutning var 70 (12,2 %) i seleksipag-gruppen og 83 (14,3 %) i placebo-gruppen.

Symptomatiske endepunkter

Treningskapasitet ble evaluert som et sekundært endepunkt. Median 6MWD ved baseline var 376 m (intervall: 90–482 m) og 369 m (intervall: 50–515 m) hos henholdsvis seleksipag-pasienter og placebo-pasienter. Behandling med seleksipag ga en placebo-korrigert median effekt på 6MWD målt ved bunnkonsentrasjon (dvs. omtrent 12 timer etter administrering) på 12 m ved uke 26 (99 % KI: 1, 24 m; ensidig p -verdi = 0,0027). Hos pasienter uten samtidig PAH-spesifikk behandling, var den placebokorrigerte behandlingseffekten målt ved bunnkonsentrasjon, 34 m (99 % KI: 10, 63 m).

Livskvalitet ble vurdert for en undergruppe av pasienter i GRIPHON-studien, ved bruk av spørreskjemaet Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Det var ingen signifikant behandlingseffekt fra baseline til uke 26.

Langtidsdata ved PAH

Pasienter inkludert i hovedstudien (GRIPHON) kunne inkluderes i en åpen langtidsforlengelsesstudie. Totalt 574 pasienter ble behandlet med seleksipag i GRIPHON-studien; av disse fortsatte 330 pasienter med seleksipagbehandling i den åpne forlengelsesstudien. Median oppfølgingsvarighet var 4,5 år, og median seleksipageksponering var 3 år. Under oppfølgingen ble minst ett annet PAH-legemiddel gitt i tillegg til seleksipag hos 28,4 % av pasientene. Mesteparten av behandlingseksponeringen (86,3 %) hos alle de 574 pasientene var imidlertid akkumulert uten tillegg av et nytt PAH-legemiddel. Kaplan-Meier-estimer for overlevelse hos disse 574 pasientene samlet for GRIPHON- og langtidsforlengelsesstudien etter 1, 2, 5 og 7 år var henholdsvis 92 %, 85 %, 71 % og 63 %. Overlevelse etter 1, 2, 5 og 7 år hos 273 pasienter med WHO FC II ved baseline i hovedstudien var henholdsvis 97 %, 91 %, 80 % og 70 %, og hos 294 pasienter med WHO FC III ved baseline, henholdsvis 88 %, 80 %, 62 % og 56 %. Gitt at ytterligere PAH-behandling ble gitt til en liten andel pasienter og at det ikke var noen kontrollgruppe i forlengelsesstudien, kan seleksipags overlevelsesfordel ikke bekreftes av disse dataene.

Innledende trippel kombinasjonsbehandling med seleksipag, macitentan og tadalafil hos pasienter med nydiagnostisert PAH

I en dobbeltblind, placebo-kontrollert studie ble totalt 247 pasienter med nydiagnostisert PAH randomisert for evaluering av behandlingseffekten av innledende trippelbehandling (seleksipag, macitentan og tadalafil) ($N = 123$) sammenlignet med innledende dobbelbehandling (placebo, macitentan og tadalafil) ($N = 124$).

Det primære endepunktet, endring i pulmonal karmotstand (PVR) fra baseline til uke 26, viste ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, men viste bedring fra baseline i begge behandlingsgrupper (relativ reduksjon på 54 % i gruppen med innledende trippelbehandling og 52 % i gruppen med innledende dobbelbehandling).

I løpet av en median oppfølgingstid på 2 år døde 4 (3,4 %) pasienter i gruppen med trippelbehandling og 12 (9,4 %) pasienter i gruppen med dobbelbehandling.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Uptravi i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved pulmonal hypertensjon (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til seleksipag og den aktive metabolitten er studert hovedsakelig hos friske personer. Farmakokinetikken til seleksipag og den aktive metabolitten, både etter enkeltdosering og gjentatt dosering, var doseproporsjonal opptil en enkeltdose på 800 mikrogram og ved gjentatte doser på opptil 1800 mikrogram to ganger daglig. Etter gjentatt administrering ble steady state for seleksipag og den aktive metabolitten nådd i løpet av 3 dager. Ingen akkumulering i plasma, verken av opprinnelig forbindelse eller aktiv metabolitt, forekom etter gjentatt dosering.

Hos friske personer var den interindividuelle variabiliteten for eksponering (areal under kurven over et doseringsintervall) ved steady state, 43 % og 39 % for henholdsvis seleksipag og den aktive metabolitten. Den intraindividuelle variabiliteten for eksponering var 24 % og 19 % for henholdsvis seleksipag og den aktive metabolitten.

Eksponeringen for seleksipag og den aktive metabolitten ved steady state hos PAH-pasienter og friske personer var sammenlignbar. Farmakokinetikken til seleksipag og den aktive metabolitten hos PAH-pasienter ble ikke påvirket av sykdommens alvorlighetsgrad og ble ikke endret over tid.

Absorpsjon

Seleksipag blir raskt absorbert og blir hydrolysert av karboksylesteraser til den aktive metabolitten.

Maksimal observert plasmakonsentrasjon av seleksipag og den aktive metabolitten etter peroral administrering blir nådd i løpet av henholdsvis 1–3 timer og 3–4 timer.

Absolutt biotilgjengelighet av seleksipag hos mennesker er ca. 49 %. Dette skyldes sannsynligvis en førstepassasje-effekt av seleksipag, siden plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten er omtrent den samme etter peroral og intravenøs administrering av samme dose.

Når seleksipag var inntatt med mat, økte eksponeringen etter en enkeltdose på 400 mikrogram med 10 % hos kaukasiere og ble redusert med 15 % hos japanere, mens eksponeringen for den aktive metabolitten ble redusert med 27 % (med europeisk avstamning) og 12 % (japanere). Det var flere pasienter som rapporterte bivirkninger etter administrering i fastende tilstand enn etter administrering sammen med mat.

Distribusjon

Seleksipag og den aktive metabolitten er bundet til plasmaproteiner i høy grad (ca. 99 % totalt og i samme grad til albumin og alfa 1-surt-glykoprotein). Distribusjonsvolumet til seleksipag ved steady state er 11,7 liter.

Biotransformasjon

Seleksipag blir hydrolysert av karboksylesteraser i leveren og tarmen til den aktive metabolitten. Oksidativ metabolisme katalysert hovedsakelig av CYP2C8 og i mindre grad av CYP3A4 fører til dannelse av hydroksylerte og dealkylerte produkter. UGT1A3 og UGT2B7 er involvert i glukuronidering av den aktive metabolitten. Bortsett fra den aktive metabolitten, er det ingen av de sirkulerende metabolittene i humant plasma som overskrider 3 % av totale legemiddel-relaterte

substanser. Etter oral administrasjon er eksponeringen for den aktive metabolitten ved steady state ca. 3 til 4 ganger høyere enn for den opprinnelige forbindelsen, både hos friske personer og PAH-pasienter.

Eliminasjon

Elimineringen av seleksipag skjer hovedsakelig via metabolisering, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 0,8–2,5 timer. Den aktive metabolitten har en halveringstid på 6,2–13,5 timer. Total clearance av seleksipag er 17,9 liter/time. Hos friske personer var utskillelsen fullstendig 5 dager etter administrering, hovedsakelig via feces (93 % av den administrerte dosen), og 12 % via urinen.

Spesielle pasientgrupper

Ingen klinisk relevante effekter av kjønn, etnisitet, alder eller kroppsvekt på farmakokinetikken til seleksipag og den aktive metabolitten er sett hverken hos friske personer eller PAH-pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble observert en 1,4 til 1,7 ganger økt eksponering (maksimal plasmakonsentrasjon og arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven) for seleksipag og den aktive metabolitten hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon var eksponeringen for seleksipag henholdsvis 2 og 4 ganger høyere enn hos friske personer. Eksponeringen for den aktive metabolitten forble nesten uendret hos personer med lett nedsatt leverfunksjon og ble fordoblet hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Bare to personer med alvorlig (Child-Pugh klasse C) leverfunksjon fikk administrert seleksipag. Eksponeringen for seleksipag og den aktive metabolitten hos disse to personene tilsvarte eksponeringen hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B).

Basert på modellerings- og simuleringsdata fra en studie med personer med nedsatt leverfunksjon, antar man at eksponeringen for seleksipag ved steady state hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) etter administrering én gang daglig, er ca. 2 ganger høyere enn hos friske personer etter administrering to ganger daglig. Eksponeringen for den aktive metabolitten ved steady state hos disse pasientene ved administrering én gang daglig, antas å være omtrent som hos friske personer ved administrering to ganger daglig. Personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) viste en tilsvarende eksponering ved steady state som personer med moderat nedsatt leverfunksjon ved administrering én gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en toksisitetsstudie med gjentatt dosering til gnagere falt blodtrykket kraftig på grunn av forsterkede, forbigående, farmakologisk induerte kliniske tegn, og det ble observert redusert matinntak og kroppsvektøkning. Hos voksne og unge hunder ble tarm og skjelett / benmarg identifisert som de viktigste målorganer etter behandling med seleksipag. En forsinkelse i lukkingen av den femorale og/eller tibiale vekstplaten ble observert hos unge hunder. NOEL (no-observed-adverse-effect level) ble ikke fastslått. Hos unge hunder ble det sporadisk observert invaginasjon på grunn av prostasyklin-relaterte effekter på tarmmotilitet. Sikkerhetsmarginer som var tilpasset den aktive metabolittens aktivitet ved IP-reseptoren, var 2 ganger høyere (basert på total eksponering) enn ved terapeutisk eksponering hos mennesker. Dette ble ikke observert i toksisitetsstudier med mus eller rotter. På grunn av hunders artsspesifikke sensitivitet for utvikling av invaginasjon, anses ikke dette funnet som relevant for voksne mennesker.

Økt ossifisering og relaterte endringer i benmarg i hundestudier antas å skyldes aktivering av EP₄-reseptorer hos hunder. Siden humane EP₄-reseptorer ikke blir aktivert av seleksipag eller den aktive metabolitten, er denne effekten artsspesifikk og derfor ikke relevant for mennesker.

Seleksipag og den aktive metabolitten er ikke gentoksisk på bakgrunn av total evidens fra utførte studier av gentoksisitet.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie forårsaket seleksipag økt insidens av tyreoida-adenomer hos mus og Leydigcelle-adenomer hos rotter. Mekanismene er spesifikke for gnagere. Buktede arterioler i retina ble observert etter 2 års behandling kun hos rotter. Mekanistisk sett anses effekten å være induert av livslang vasodilatasjon og påfølgende endringer i øyets hemodynamikk. Ytterligere histopatologiske effekter av seleksipag ble observert bare ved mye høyere eksponering enn maksimal human eksponering og indikerer liten relevans for mennesker.

Ved 173 ganger høyere eksponering enn terapeutisk eksponering (basert på total eksponering) i en fertilitetsstudie med rotter, ble det observert forlenget østrussyklus, som førte til økt antall dager til parring. NOEL (no-observed-effect level) var 30 ganger høyere enn terapeutisk eksponering. Ut over dette ble ikke fertilitetsparametre påvirket.

Seleksipag var ikke teratogent hos rotter og kaniner (eksponeringsmarginer på 13 ganger terapeutisk eksponering for seleksipag og 43 ganger for den aktive metabolitten, basert på total eksponering). Sikkerhetsmarginer for potensielle IP-reseptor-relaterte effekter på reproduksjon, var 20 for fertilitet og 5 og 1 (basert på fri eksponering) for embryoføtal utvikling hos rotte og kanin når det var korrigert for forskjeller i reseptoraktivitet. I den pre-/postnatale utviklingsstudien med rotter induerte seleksipag ingen effekter på reproduksjonsfunksjon hos mordyr eller avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)

Maisstivelse

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Uptravi 200 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose

Propylenglykol

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

Karnaubavoks

Uptravi 400 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose

Propylenglykol

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

Karnaubavoks

Uptravi 600 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose

Propylenglykol

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)
Karnaubavoks

Uptravi 800 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)
Karnaubavoks

Uptravi 1000 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Karnaubavoks

Uptravi 1200 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Karnaubavoks

Uptravi 1400 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Karnaubavoks

Uptravi 1600 mikrogram filmdrasjerte tabletter:

Hypromellose
Propylenglykol
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyamid / aluminium / HDPE / PE forsynt med tørkemiddel / HDPE-blistre forseget med aluminiumsfolie.

Hvert blister inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.

Uptravi 200 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Esker med 10 eller 60 filmdrasjerte tabletter (1 eller 6 blister)

Esker med 60 eller 140 filmdrasjerte tabletter (titreringspakninger, 6 eller 14 blister).

Uptravi 400 mikrogram, 600 mikrogram, 800 mikrogram, 1000 mikrogram, 1200 mikrogram, 1400 mikrogram, og 1600 mikrogram filmdrasjerte tabletter

Esker med 60 filmdrasjerte tabletter (6 blister).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 14. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

05/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.