PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety
Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 600 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 000 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 200 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 400 mikrogramov selexipagu.

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 600 mikrogramov selexipagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 3,0 mm a s označením „1” na jednej strane.

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetložlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „2” na jednej strane.

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle červené filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „4” na jednej strane.

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle svetlofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „6” na jednej strane.

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle zelené filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „8” na jednej strane.

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle oranžové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „10” na jednej strane.

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle tmavofialové filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „12” na jednej strane.

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle tmavožlté filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „14” na jednej strane.

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Okrúhle hnedé filmom obalené tablety s priemerom 7,3 mm a s označením „16” na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Uptravi je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO ako kombinovaná terapia u pacientov nedostatočne kontrolovaných antagonistom endotelínového receptora (ERA, z angl. endothelin receptor antagonist) a/alebo inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5) alebo ako monoterapia u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na tieto terapie.

Účinnosť bola preukázaná v populácii s PAH zahrňujúcou idiopatickú a hereditárnu PAH, PAH spojenú s poruchami spojivového tkaniva a PAH spojenú s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Individualizovaná titrácia dávky
U každého pacienta má byť dávka titrovaná po dosiahnutie najvyššej individuálne tolerovanej dávky, ktorá sa môže pohybovať od 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne do 1 600 mikrogramov podávaných dvakrát denne (individualizovaná udržiavacia dávka).

Odporúčaná začiatočná dávka je 200 mikrogramov podávaných dvakrát denne približne po 12 hodinách. Dávka sa zvyšuje po 200 mikrogramoch dvakrát denne zvyčajne v týždenných intervaloch. Na začiatku liečby a zakaždým po zvýšení dávky sa odporúča užiť prvú dávku večer. Počas titrácie dávky sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu (napr. bolesť hlavy, hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť čeľuste, bolesť svalov, bolesť končatín, bolesť kĺbov a sčervenanie). Zvyčajne sú prechodné a dajú sa zvládnuť symptomatickou liečbou (pozri časť 4.8). Ak však pacient dosiahne dávku, ktorú netoleruje, dávka sa má znížiť na predchádzajúcu hodnotu.

U pacientov, u ktorých postupné zvyšovanie dávky bolo zamedzené z iného dôvodu ako pre nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, má sa zvážiť druhý pokus o titrovanie dávky po najvyššiu individuálne tolerovanú dávku po maximálnu dávku 1 600 mikrogramov dvakrát denne.

Individualizovaná udržiavacia dávka
Najvyššia tolerovaná dávka dosiahnutá počas titrácie dávky sa má udržiavať. Ak je liečba s touto dávkou časom horšie tolerovaná, má sa zvážiť symptomatická liečba a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku.

Prerušenie a ukončenie
Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr. Vynechaná dávka sa nemá užiť, ak do nasledujúcej dávky zostáva približne 6 hodín.

Ak sa liečba vynechá na 3 a viac dní, Uptravi sa má začať užívať s nižšou dávkou a potom sa má titrovať smerom nahor.

K dispozícii sú obmedzené údaje o náhlom vysadení selexipagu u pacientov s PAH. Neboli zaznamenané žiadne akútne symptómy z vysadenia liečby.

Napriek tomu, v prípade rozhodnutia o vysadení Uptravi sa má tak urobiť postupne, kým sa nezačne alternatívna liečba.

Úprava dávky pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8
Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidogrel, deferasirox a teriflunomid) sa má celková denná dávka Uptravi znížiť na polovicu podávaním polovice každej dávky dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. V prípade netolerovania liečby pri danej dávke je potrebné zvážiť symptomatickú liečbu a/alebo zníženie dávky na najbližšiu nižšiu dávku. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Uptravi. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších ľudí nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2). K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s pacientmi staršími ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Uptravi používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene
Selexipag sa nemá podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, pozri časť 4.4). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) má byť začiatočná dávka liečby 100 mikrogramov dvakrát denne a má sa zvyšovať po 100 mikrogramoch dvakrát denne v týždenných intervaloch, kým sa nevyskytnú nežiaduce reakcie vyplývajúce z mechanizmu účinku selexipagu, ktoré už nie sú tolerovateľné a medicínsky zvládnuteľné. U týchto pacientov je maximálna dávka 800 mikrogramov podávaná dvakrát denne. Alternatívne sa môže na dosiahnutie polovice dennej dávky pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m^2) sa nevyžaduje zmena začiatočnej dávky; titrácia dávky má u týchto pacientov prebiehať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť selexipagu u detí vo veku od 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Podávanie selexipagu pediatrickej populácii sa neodporúča. Štúdie na zvieratách naznačujú zvýšené riziko intususcepcie, ale klinický význam týchto zistení nie je známy (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa užívajú perorálne ráno a večer. Na zlepšenie tolerovania liečby sa odporúča užívať Uptravi s jedlom a na začiatku každej titračnej fázy sa odporúča užiť zvýšenú dávku večer.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť spolu s vodou. Tablety sa nemajú deliť ani drviť, pretože obal tablety chráni liečivo pred svetlom.

Pacienti so slabým zrakom alebo nevidiaci musia byť poučení o tom, že pri užívaní Uptravi počas titračného obdobia majú požiadať inú osobu o pomoc pri podaní lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ťažká forma ischemickej choroby srdca alebo nestabilná angina pectoris.
- Infarkt myokardu za posledných 6 mesiacov.
- Dekompenzované zlyhávanie srdca, ktoré nie je pod dôsledným lekárskym dohľadom.
- Ťažké arytmie.
- Mozgovocievne príhody (napr. prechodný ischemický záchvat, mozgová porážka) za posledné 3 mesiace.
- Vrodené alebo získané poruchy srdcových chlopní s klinicky významnými poruchami funkcie myokardu nesúvisiace s pľúcnou hypertenziou.
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil, pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia

Selexipag má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť zníženie krvného tlaku. Skôr, ako lekári predpíšu Uptravi, majú starostlivo zvážiť, či pacienti s určitými základnými ochoreniami môžu byť vystavení nežiaducim vazodilatačným účinkom (napr. pacienti na antihypertenzívnej liečbe alebo s pokojovou hypotenziou, s hypovolémiou, s ťažkou obštrukciou výtoku z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou) (pozri časť 4.8).

Hypertyreoidizmus

Pri liečbe s Uptravi bol pozorovaný hypertyreoidizmus. V prípade prejavov a symptómov hypertyreoidizmu sa odporúča urobiť testy funkcie štítnej žľazy podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8).

Pľúcna venookluzívna choroba

U pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli hlásené prípady pľúcneho edému spojené s vazodilatanciami (hlavne prostacyklínmi). Preto ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému u pacientov s PAH, ktorým je podávané Uptravi, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby. Ak sa diagnóza potvrdí, liečba sa má ukončiť.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov starších ako 75 rokov, preto v tejto populácii sa má Uptravi používať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne klinické skúsenosti so selexipagom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie), preto táto liečba nemá byť podávaná týmto pacientom. Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu sa zvyšuje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie; pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má celková denná dávka Uptravi znížiť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) má byť dávka titrovaná s opatrnosťou. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím Uptravi u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2), preto sa Uptravi nemá u týchto pacientov používať.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na selexipag

Selexipag je hydrolyzovaný na jeho aktívny metabolit účinkom karboxylesterázy (pozri časť 5.2). Selexipag a jeho aktívny metabolit sú oxidatívne metabolizované hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere CYP3A4. Glukuronidácia aktívneho metabolitu je katalyzovaná účinkom UGT1A3 a UGT2B7. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú substrátmi OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátom P-gp efluxnej pumpy. Aktívny metabolit je slabým substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nie je ovplyvnená warfarínom.

Inhibítory CYP2C8
Za prítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP2C8, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu, ktorý má hlavný podiel na účinnosti, sa zvýšila približne 11-násobne. Súbežné podávanie Uptravi so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozil) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie Uptravi s klopidogrelom (úvodná dávka 300 mg alebo udržiavacia dávka 75 mg jedenkrát denne), stredne silného inhibítora CYP2C8, nemalo žiaden relevantný účinok na expozíciu selexipagu, ale zvýšilo expozíciu aktívnemu metabolitu približne 2,2-násobne po úvodnej dávke a 2,7-násobne po udržiavacej dávke. Pri súbežnom podávaní stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. klopidogrel, deferasirox, teriflunomid) sa má celková denná dávka Uptravi znížiť znížením každej dávky na polovicu. Alternatívne sa na dosiahnutie polovice dennej dávky môže pokračovať s frekvenciou dávkovania Uptravi jedenkrát denne u pacientov, ktorí sú už dobre kontrolovaní na dávkovacom režime jedenkrát denne alebo sa môže použiť u pacientov, u ktorých nie je k dispozícii vhodná sila (sily) dávky podporujúca dávkovanie dvakrát denne s polovičnou dávkou. Po ukončení súbežného podávania stredne silného inhibítora CYP2C8 sa má podľa potreby zvýšiť celková denná dávka Uptravi. Maximálna dávka 1 600 mikrogramov dvakrát denne sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Induktory CYP2C8
Za prítomnosti 600 mg rifampicínu jedenkrát denne, ktorý je induktorom CYP2C8 (a UGT enzýmov), sa expozícia selexipagu nezmenila, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu sa znížila o polovicu. Pri súbežnom podávaní induktorov CYP2C8 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín) sa môže vyžadovať úprava dávky selexipagu.

Inhibítory UGT1A3 a UGT2B7
Účinok silných inhibítorov UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozíciu selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu nebola skúmaná. Pri podávaní týchto liekov súbežne s Uptravi sa vyžaduje opatrnosť. Potenciálnu farmakokinetickú interakciu so silnými inhibítormi UGT1A3 a UGT2B7 nemožno vylúčiť.

Inhibítory a induktory CYP3A4
Za prítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným inhibítorom CYP3A4, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, zatiaľ čo expozícia aktívnemu metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na 37-násobne vyššiu potenciu aktívneho metabolitu je tento účinok klinicky irelevantný. Keďže silný inhibítor CYP3A4 neovplyvnil farmakokinetiku aktívneho metabolitu, čo naznačuje, že dráha CYP3A4 nie je dôležitá pri eliminácii aktívneho metabolitu, nepredpokladá sa ani žiadny účinok induktorov CYP3A4 na farmakokinetiku aktívneho metabolitu.

Špecifická liečba PAH
V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 3. fázy na pacientoch s PAH viedlo použitie selexipagu v kombinácii s ERA a inhibítorom PDE-5 k 30 % poklesu expozície aktívnemu metabolitu.

Inhibítory transportéra (lopinavir/ritonavir)
Za prítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne, ktorý je silným OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp inhibítorom, sa expozícia selexipagu zvýšila približne dvojnásobne, kým expozícia aktívnemu metabolitu selexipagu sa nezmenila. Vzhľadom na to, že farmakologický účinok je v prevažnej miere sprostredkovaný aktívnym metabolitom, tento účinok nie je klinicky relevantný.

<u>Účinok selexipagu na iné lieky</u>

Selexipag a jeho aktívny metabolit neinhibuje ani neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a transportné proteíny pri klinicky relevantných koncentráciách.

Antikoagulanciá alebo inhibítory zhlukovania trombocytov
Selexipag je inhibítorom zhlukovania trombocytov *in vitro*. V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 3. fázy na pacientoch s PAH sa nezaznamenalo zvýšené riziko krvácania so selexipagom v porovnaní s placebom, a to ani pri podávaní selexipagu spolu s antikoagulanciami (napr. heparín, kumarínové antikoagulanciá) alebo s inhibítormi zhlukovania trombocytov. V štúdii na zdravých subjektoch selexipag (400 mikrogramov dvakrát denne) nezmenil expozíciu S-warfarínu (substrát CYP2C9) ani R-warfarínu (substrát CYP3A4) po jednorazovej dávke 20 mg warfarínu. Selexipag neovplyvnil farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer.

Midazolam
V ustálenom stave po zvýšení dávky na 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne, nebola pozorovaná žiadna klinicky relevantná zmena v expozícii midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4 v čreve a v pečeni alebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Súbežné podávanie selexipagu so substrátmi CYP3A4 nevyžaduje úpravu dávky.

Hormonálne kontraceptíva
Špecifické štúdie liekových interakcií s hormonálnymi kontraceptívami sa neuskutočnili. Keďže selexipag nepôsobil na expozíciu substrátov CYP3A4 midazolamu a R-warfarínu ani substrátu CYP2C9 S-warfarínu, nepredpokladá sa znížená účinnosť hormonálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas užívania selexipagu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o užívaní selexipagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu. Selexipag a jeho hlavný metabolit preukázal 20- až 80-násobne nižšiu účinnosť prostacyklínového (IP) receptora *in vitro* u zvieracích druhov použitých v testoch reprodukčnej toxicity v porovnaní so zisteniami u ľudí. Preto bezpečnostný prah pre účinky na reprodukciu sprostredkované IP receptorom je taktiež nižší ako bezpečnostný prah pre účinky nesúvisiace s IP receptorom (pozri časť 5.3).

Uptravi sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. U potkanov sa selexipag alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Uptravi sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. V štúdiách na potkanoch selexipag vo vysokých dávkach spôsoboval prechodné poruchy v estrálnych cykloch, ktoré neovplyvňovali fertilitu (pozri časť 5.3). Význam pre človeka nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Uptravi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje je potrebné brať do úvahy klinický stav pacienta a bezpečnostný profil selexipagu (napr. bolesť hlavy alebo hypotenzia, pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy, hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť čeľuste, bolesť svalov, bolesť končatín, bolesť kĺbov a sčervenanie. Tieto reakcie sú častejšie počas titračnej fázy. Väčšina z týchto reakcií sú miernej až strednej intenzity.

Bezpečnosť selexipagu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u 1 156 pacientov so symptomatickou PAH. Priemerná dĺžka liečby bola 76,4 týždňa (medián 70,7 týždňa) v skupine pacientov užívajúcich selexipag a 71,2 týždňa (medián 63,7 týždňa) v placebovej skupine. Expozícia selexipagu bola až do 4,2 rokov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie získané z pivotnej klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie v rámci každej triedy orgánových systémov a sú uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) alebo veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia* Pokles hemoglobínu*	
Poruchy endokrinného systému		Hypertyreoidizmus* Pokles tyreoidálneho stimulačného hormónu	
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla Zníženie telesnej hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Sínusová tachykardia*
Poruchy ciev	Sčervenanie*	Hypotenzia*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Nazofaryngitída (neinfekčného pôvodu)	Upchatý nos	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka* Vracanie* Nevoľnosť*	Bolesť brucha Dyspepsia*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Žihľavka Erytém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť čeľuste* Bolesť svalov* Bolesť kĺbov* Bolesť končatín*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť	

* Pozri časť Popis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Farmakologické účinky spojené s titráciou dávky a udržiavacou liečbou
Nežiaduce reakcie spojené s mechanizmom účinku selexipagu boli často pozorované najmä vo fáze individualizovanej titrácie dávky a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Nežiaduce reakcie prostacyklínového typu	**Titrácia**		**Udržiavacia liečba**	
	Selexipag	**placebo**	**Selexipag**	**placebo**
Bolesť hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Hnačka	36 %	12 %	30 %	13 %
Nevoľnosť	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolesť čeľuste	26 %	4 %	21 %	4 %
Bolesť svalov	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolesť končatín	14 %	5 %	13 %	6 %
Vracanie	14 %	4 %	8 %	6 %
Sčervenanie	11 %	4 %	10 %	3 %
Bolesť kĺbov	7 %	5 %	9 %	5 %

Tieto účinky sú zvyčajne prechodné alebo zvládnuteľné symptomatickou liečbou. Liečbu selexipagom pre tieto nežiaduce reakcie prerušilo 7,5 % pacientov. Približná miera výskytu závažných nežiaducich reakcií bola 2,3 % v skupine na selexipagu a 0,5 % v placebovej skupine. V klinickej praxi bolo pozorované, že pri gastrointestinálnych príhodách účinkovali lieky proti hnačke, antiemetiká a lieky proti nevoľnosti a/alebo lieky na liečbu porúch gastrointestinálnych funkcií. Pri udalostiach súvisiacich s bolesťou boli zväčša podávané analgetiká (napr. paracetamol).

Pokles hemoglobínu
V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH sa stredná hodnota absolútnych zmien hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní so vstupnými hodnotami pohybovala od -0,34 do -0,02 g/dl v skupine liečenej selexipagom v porovnaní s -0,05 až 0,25 g/dl v skupine na placebe. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti vstupným hodnotám pod 10 g/dl bol hlásený u 8,6 % pacientov liečených selexipagom a u 5,0 % pacientov v skupine na placebe.

V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s novodiagnostikovanou PAH boli priemerné absolútne zmeny hemoglobínu pri pravidelných návštevách v porovnaní s východiskovou hodnotou v rozmedzí od –1,77 do –1,26 g/dl v skupine liečenej trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s –1,61 až –1,28 g/dl v skupine liečenej dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil). Pokles koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty pod 10 g/dl bol zaznamenaný u 19,0 % pacientov v skupine liečenej trojkombináciou a u 14,5 % v skupine liečenej dvojkombináciou. Anémia bola hlásená s veľmi častou frekvenciou (13,4 %) v skupine liečenej trojkombináciou v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) v skupine liečenej dvojkombináciou.

Testy funkcie štítnej žľazy
V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH bola u 1,6 % pacientov v skupine so selexipagom zaznamenaná hypertyreóza, pričom v skupine na placebe nebol zaznamenaný ani jeden prípad (pozri časť 4.4). Zníženie (až do -0,3 MU/l oproti mediánu na vstupe 2,5 MU/l) mediánu tyreoidálneho stimulačného hormónu bolo zaznamenané pri väčšine návštev v skupine na selexipagu. V skupine na placebe bola zjavná len malá zmena mediánu. V oboch skupinách neboli zistené žiadne zmeny priemerných hodnôt trijódtyronínu alebo tyroxínu.

Zvýšenie pulzovej frekvencie
V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s PAH bolo zaznamenané prechodné zvýšenie priemernej pulzovej frekvencie o 3-4 údery/min po 2 – 4 hodinách od užitia dávky. EKG vyšetrenie ukázalo sínusovú tachykardiu u 11,3 % pacientov liečených selexipagom oproti 8,8 % pacientov v skupine na placebe (pozri časti 5.1).

Hypotenzia
V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy na pacientoch s PAH bola v skupine so selexipagom hlásená hypotenzia u 5,8 % pacientov v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. Priemerné absolútne zmeny systolického tlaku krvi pri pravidelných návštevách sa v porovnaní s východiskovou hodnotou pohybovali v rozmedzí od –2,0 do –1,5 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s –1,3 až 0,0 mmHg v skupine s placebom a zmeny diastolického tlaku boli v rozmedzí od –1,6 do –0,1 mmHg v skupine so selexipagom v porovnaní s –1,1 až 0,3 mmHg v skupine s placebom. Pokles systolického krvného tlaku pod 90 mmHg bol zaznamenaný u 9,7 % pacientov v skupine so selexipagom v porovnaní so 6,7 % v skupine s placebom.

Dyspepsia
V placebom kontrolovanej štúdii 3. fázy u pacientov s novodiagnostikovanou PAH bola dyspepsia hlásená s veľmi častou frekvenciou (16,8 %) u pacientov liečených trojkombináciou (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnaní s častou frekvenciou (8,3 %) u pacientov liečených dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil).

Dlhodobá bezpečnosť
Z 1 156 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pivotnej štúdii, 709 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie (330 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe selexipagom zo štúdie GRIPHON, a 379 pacientov, ktorí dostávali v štúdii GRIPHON placebo a prešli na selexipag). Dlhodobé sledovanie pacientov liečených selexipagom s mediánom trvania liečby 30,5 mesiaca a s maximom až 103 mesiacov preukázalo bezpečnostný profil podobný profilu pozorovanému v pivotnej klinickej štúdii opísanej vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené ojedinelé prípady predávkovania až do 3 200 mikrogramov. Jediným hláseným dôsledkom bola mierna prechodná nevoľnosť. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané podporné opatrenia. Pre vysoký stupeň väzbovosti selexipagu a jeho aktívneho metabolitu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, antiagregancia trombocytov okrem heparínu, ATC kód: B01AC27

Mechanizmus účinku

Selexipag je selektívny agonista IP receptora odlišný od prostacyklínu a jeho analógov. Selexipag je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz, čoho výsledkom je jeho aktívny metabolit približne s 37-násobne väčšou účinnosťou ako selexipag. Selexipag a jeho aktívny metabolit sú agonisti IP receptora s vysokou afinitou a s vysokou selektivitou voči IP receptoru v porovnaní s inými prostanoidnými receptormi (EP_1 - EP_4, DP, FP a TP). Selektivita voči EP_1, EP_3, FP a TP je dôležitá, pretože ide o dobre

známe kontraktilné receptory v gastrointestinálnom trakte a krvných cievach. Selektivita voči EP_2, EP_4 a DP1 je dôležitá, pretože tieto receptory sprostredkúvajú imunodepresívne účinky.

Stimulácia IP receptora selexipagom a jeho aktívnym metabolitom vedie k vazodilatačným, ako aj k antiproliferatívnym a antifibrotickým účinkom. Selexipag zabraňuje remodelácii srdca a dýchacích ciest v potkaňom modeli PAH a spôsobuje proporcionálny pokles tlaku v pľúcnej cirkulácii a v periférnom cievnom systéme, čo naznačuje, že vazodilatácia v periférnych cievach je dôsledkom farmakodynamických účinkov na dýchaciu sústavu. Selexipag nespôsobuje desenzitizáciu IP receptora *in vitro* ani tachyfylaxiu v potkaňom modeli.

Farmakodynamické účinky

Kardiálna elektrofyziológia
V štúdii QT intervalu so zdravými subjektmi opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramov selexipagu dvakrát denne nepreukázali účinok na kardiálnu repolarizáciu (QT_c interval) alebo vedenie vzruchu (intervaly PR a QRS) a mali mierny akceleračný účinok na pulzovú frekvenciu (zvýšenie pulzovej frekvencie, korigované placebom, porovnávané so vstupnými hodnotami, bolo 6 - 7 úderov/min po 1,5 až 3 h od podania dávky 800 mikrogramov selexipagu a 9 - 10 úderov/min v rovnakých časových bodoch po 1 600 mikrogramoch selexipagu).

Koagulačné faktory
V štúdiách 1. a 2. fázy bol pozorovaný malý pokles hodnôt von Willebrandovho faktora (vWF) v plazme so selexipagom; hodnoty vWF zostali nad spodnou hranicou normálu.

Pľúcna hemodynamika
V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej klinickej štúdii 2. fázy boli hodnotené hemodynamické premenné po 17 týždňoch liečby u pacientov s PAH II. – III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO, ktorým boli súbežne podávané ERA a/alebo inhibítory PDE-5. Pacienti, ktorým bol selexipag titrovaný po individuálne tolerovanú dávku (po 200 mikrogramoch dvakrát denne až do 800 mikrogramov dvakrát denne; N = 33), dosiahli štatisticky významné priemerné zníženie pľúcnej vaskulárnej rezistencie 30,3 % (95 % interval spoľahlivosti [IS]: -44,7 %, -12,2 %; p = 0,0045) a zvýšenie kardiálneho indexu (priemerný účinok liečby) 0,48 $l/min/m^2$ (95 % IS: 0,13; 0,83) v porovnaní s placebom (N = 10).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s PAH
Účinok selexipagu na progresiu PAH bol demonštrovaný v multicentrickej dlhodobej (maximálne trvanie expozície približne 4,2 roky) dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej klinickej štúdii 3. fázy (GRIPHON) s paralelnými skupinami a riadenej počtom príhod na 1 156 pacientoch so symptomatickou PAH (I. – IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO). Pacienti boli randomizovaní do skupiny na placebe (N = 582) alebo na selexipagu (N = 574) dvakrát denne. Dávka sa zvyšovala v týždenných intervaloch po 200 mikrogramoch dvakrát denne na dosiahnutie individualizovanej udržiavacej dávky (200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne).

Primárne ukazovatele v štúdii boli čas do prvého výskytu udalosti morbidity alebo mortality až po ukončenie liečby, definované ako kombinácia úmrtí (všetky príčiny), alebo hospitalizácia v dôsledku PAH, alebo progresia PAH s potrebou transplantácie pľúc alebo balónkovej atriálnej septostómie, alebo nasadenie parenterálnej prostanoidnej liečby alebo dlhodobej oxygenoterapie, alebo progresia ochorenia pre iné príčiny (pacienti v II. alebo III. funkčnej triede podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdzou v porovnaní so vstupnou hodnotou (≥ 15 %) a zhoršením funkčnej triedy WHO alebo (pacienti III. a IV. funkčnej triedy podľa WHO na začiatku) potvrdená poklesom v 6-minútovom teste chôdzou v porovnaní so vstupnou hodnotou (≥ 15 %) a potrebou ďalšej špecifickej liečby PAH.

Všetky udalosti boli potvrdené nezávislou hodnotiacou komisiou, pred ktorou bolo zaslepené zaradenie k liečbe.

Priemerný vek bol 48,1 rokov (v rozpätí 18 – 80 rokov), väčšina subjektov bola kaukazskej rasy (65,0 %) a ženského pohlavia (79,8 %). 17,9 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 1,1 % ≥ 75 rokov. Približne 1 %, 46 %, 53 % a 1 % pacientov patrilo pri vstupe do štúdie do funkčnej triedy I, II, III a IV podľa WHO v rovnakom poradí.

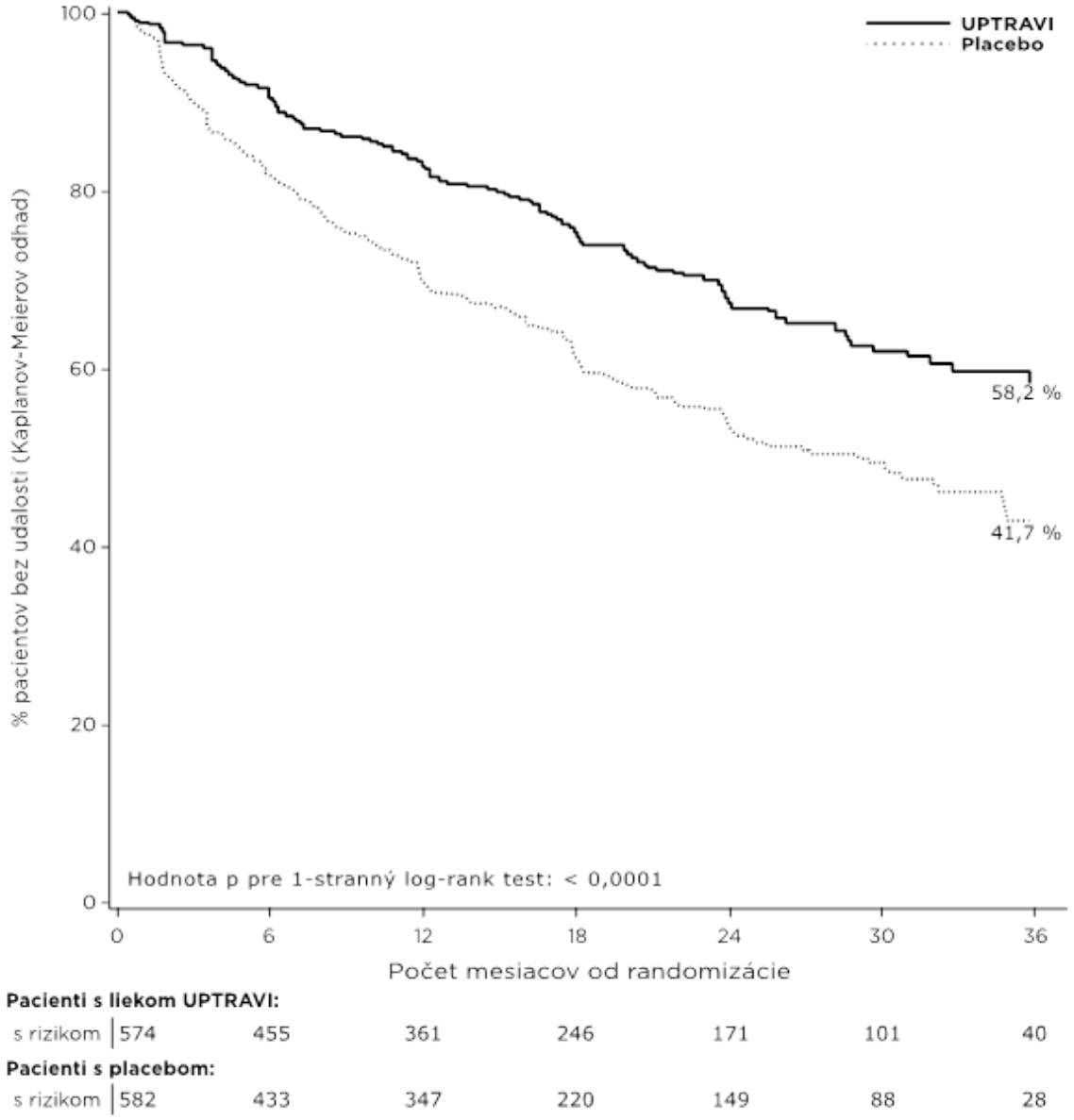
Z hľadiska etiológie bola v skúmanej populácii najčastejšia idiopatická a hereditárna PAH (58 %), ďalej PAH spojená s poruchami spojivového tkaniva (29 %), PAH spojená s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (10 %) a PAH súvisiaca s inými príčinami (lieky a toxíny [2 %] a HIV [1 %]).

V čase zaradenia do štúdie bola väčšina pacientov (80 %) liečená stabilnou dávkou niektorej špecifickej liečby PAH, a to ERA (15 %) alebo inhibítorom PDE-5 (32 %), alebo oboma ERA aj inhibítorom PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 63,7 týždňov pre skupinu na placebe a 70,7 týždňov pre skupinu na selexipagu. 23 % pacientov na selexipagu dosiahlo udržiavacie dávky v rozsahu 200 – 400 mikrogramov, 31 % dosiahlo dávky v rozsahu 600 – 1 000 mikrogramov a 43 % dosiahlo dávky v rozsahu 1 200 – 1 600 mikrogramov.

Výsledkom liečby selexipagom 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne bola 40 % redukcia (pomer rizika 0,60; 99 % IS: 0,46, 0,78; jednostranná log-rank p hodnota < 0,0001) výskytu udalosti morbidity alebo mortality do 7 dní po poslednej dávke v porovnaní s placebom (Obrázok 1). Prospešný účinok selexipagu spočíva primárne v redukcii hospitalizácie z dôvodu PAH a v redukcii progresie ochorenia pre iné príčiny (Tabuľka 1).

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove odhady prvej udalosti morbidity/mortality



Tabuľka 1 Prehľad výsledných udalostí

Ukazovatele & štatistika	Pacienti s udalosťou		Porovnanie liečby: selexipag vs placebo			
	Placebo (n = 582)	**Selexipag (n = 574)**	**Absolútna redukcia rizika**	**Relatívna redukcia rizika (99 % IS)**	**Pomer rizika (99 % IS)**	**p hodnota**
Udalosť morbidity – mortality[a]	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizácia v dôsledku PAH[b] n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04

Progresia ochorenia[b] n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Nasadenie i.v./s.c. prostanoidnej liečby alebo kyslíkovej liečby[b,c] n (%)	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Smrť do EOT + 7 dní[d] n (%)	37 (6,4 %)	46 (8,0 %)	-1,7 %	-17 % (-107 %; 34 %)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Smrť do ukončenia štúdie[d] n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

IS = interval spoľahlivosti; EOT = ukončenie liečby; i.v. = intravenózne; PAH = pľúcna arteriálna hypertenzia; s.c. = subkutánne.

[a] % pacientov s udalosťou v 36. mesiaci = 100 x (1 – Kaplanov-Meierov odhad); pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

[b] % pacientov s udalosťou ako súčasťou primárneho ukazovateľa do EOT + 7 dní; pomer rizika odhadovaný Aalenovou Johansenovou metódou; obojstranná p hodnota s použitím Grayovho testu.

[c] Zahŕňa potrebu transplantácie pľúc alebo atriálnej septostómie (1 pacient na selexipagu a 2 na placebe).

[d] % pacientov s udalosťou do EOT + 7 dní alebo do ukončenia štúdie; pomer rizika odhadovaný podľa Coxovho proporčného modelu rizík; nestratifikovaná jednostranná log-rank p hodnota.

Numerický nárast počtu úmrtí do ukončenia liečby + 7 dní, ale nie do ukončenia štúdie bol ďalej preverovaný matematickým modelovaním, čo ukázalo, že nevyváženosť úmrtí je konzistentná s predpokladaným neutrálnym účinkom na mortalitu v dôsledku PAH a na zníženie počtu nefatálnych udalostí.

Pozorovaný účinok selexipagu v porovnaní s placebom na primárny ukazovateľ bol konzistentný pre všetky individualizované udržiavacie dávky, ako ukazuje pomer rizika v troch preddefinovaných kategóriách (0,60 s dávkou 200 – 400 mikrogramov dvakrát denne, 0,53 s dávkou 600 – 1 000 mikrogramov dvakrát denne a 0,64 s dávkou 1 200 – 1 600 mikrogramov dvakrát denne), čo bolo konzistentné s celkovou účinnosťou liečby (0,60).

Účinok selexipagu na primárny ukazovateľ bol konzistentný v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy, etiológie, geografického regiónu, funkčnej klasifikácie podľa WHO a ako monoterapia alebo v kombinácii s ERA alebo s inhibítorom PDE-5, alebo v trojkombinácii s ERA aj s inhibítorom PDE-5.

Čas do úmrtia v dôsledku PAH alebo do hospitalizácie v dôsledku PAH bol hodnotený ako sekundárny ukazovateľ. Riziko udalosti v tomto ukazovateli bolo nižšie o 30 % u pacientov užívajúcich selexipag v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,70, 99 % IS: 0,50, 0,98; jednostranná log-rank p = 0,0031). Percento pacientov s udalosťou v 36. mesiaci bolo 28,9 % pri selexipagu a 41,3 % v placebo skupine s absolútnou redukciou rizika 12,4 %.

Počet pacientov, u ktorých bolo prvou udalosťou úmrtie v dôsledku PAH alebo hospitalizácia v dôsledku PAH do ukončenia liečby, bol 102 (17,8 %) v skupine na selexipagu a 137 (23,5 %) v skupine na placebe. Úmrtie v dôsledku PAH ako súčasť ukazovateľa bolo pozorované u 16 (2,8 %) pacientov na selexipagu a u 14 (2,4 %) na placebe. Hospitalizácia v dôsledku PAH bola pozorovaná u 86 (15,0 %) pacientov na selexipagu a u 123 (21,1 %) pacientov na placebe. Selexipag znížil riziko hospitalizácie v dôsledku PAH ako prvej výslednej udalosti v porovnaní s placebom (pomer rizika 0,67, 99 % IS: 0,46, 0,98; jednostranná log-rank p = 0,04).

Celkový počet úmrtí z akejkoľvek príčiny do konca štúdie bol 100 (17,4 %) v skupine na selexipagu a 105 (18,0 %) v skupine na placebe (HR 0,97, 99 % IS: 0,68, 1, 39). Počet úmrtí v dôsledku PAH do konca štúdie bol 70 (12,2 %) v skupine na selexipagu a 83 (14,3 %) v skupine na placebe.

Symptomatické ukazovatele
Záťažová kapacita bola hodnotená ako sekundárny ukazovateľ. Medián 6-minútového testu chôdzou na začiatku štúdie bol 376 m (rozpätie: 90 – 482 m) u pacientov na selexipagu a 369 m (rozpätie: 50 – 515 m) u pacientov na placebe. Výsledkom liečby selexipagom bol placebom korigovaný medián účinku na 6-minútový test chôdzou meraný v najnižšom bode (t. j. približne 12 h po podaní dávky) 12 m v 26. týždni (99 % IS: 1,24 m; jednostranná p hodnota = 0,0027). U pacientov bez súbežnej špecifickej liečby PAH bol placebom korigovaný účinok liečby meraný v najnižšom bode 34 m (99 % IS: 10,63 m).

Kvalita života bola hodnotená v podskupine pacientov v štúdii GRIPHON s použitím dotazníka Cambridgeský prieskum výsledku pľúcnej hypertenzie. Nezaznamenal sa žiadny významný účinok liečby od začiatku štúdie po 26. týždeň.

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH
Pacienti zaradení do pivotnej štúdie (GRIPHON) boli spôsobilí na zaradenie do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie. V štúdii GRIPHON bolo celkovo 574 pacientov liečených selexipagom; z toho 330 pacientov pokračovalo v liečbe selexipagom v otvorenej predĺženej štúdii. Medián času sledovania bol 4,5 roka a medián expozície selexipagu bol 3 roky. Počas sledovania sa k selexipagu pridal aspoň jeden ďalší liek na PAH u 28,4 % pacientov. U všetkých 574 pacientov sa však väčšina expozície liečbe (86,3 %) akumulovala bez pridania akéhokoľvek nového lieku na PAH. Kaplanove-Meierove odhady prežívania týchto 574 pacientov v rámci štúdie GRIPHON a dlhodobej predĺženej štúdie po 1, 2, 5 a 7 rokoch boli 92 %, 85 %, 71 % a 63 % v uvedenom poradí. Prežívanie po 1, 2, 5 a 7 rokoch u 273 pacientov s FC II podľa WHO na začiatku pivotnej štúdie bolo 97 %, 91 %, 80 % a 70 % v uvedenom poradí a u 294 pacientov s FC III podľa WHO na začiatku štúdie bolo 88 %, 80 %, 62 % a 56 % v uvedenom poradí. Vzhľadom na to, že ďalšia liečba PAH sa začala u malého podielu pacientov a že v predĺženej štúdii nebola žiadna kontrolná skupina, prínos selexipagu pre prežívanie nemožno z týchto údajov potvrdiť.

Počiatočná liečba trojkombináciou so selexipagom, macitentanom a tadalafilom u novodiagnostikovaných pacientov s PAH
V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii bolo randomizovaných celkovo 247 novodiagnostikovaných pacientov s PAH s cieľom vyhodnotiť účinok úvodnej liečby trojkombináciou (selexipag, macitentan a tadalafil) (N = 123) v porovnaní s úvodnou liečbou dvojkombináciou (placebo, macitentan a tadalafil) (N = 124).
Primárny ukazovateľ, zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti východiskovej hodnote v 26. týždni, nepreukázal štatisticky významný rozdiel medzi skupinami, pričom v oboch liečebných skupinách došlo k zlepšeniu oproti východiskovej hodnote (relatívne zníženie o 54 % v skupine s úvodnou liečbou trojkombináciou oproti 52 % v skupine s úvodnou liečbou dvojkombináciou).

Počas mediánu sledovania 2 roky zomreli 4 (3,4 %) pacienti v skupine s liečbou trojkombináciou a 12 (9,4 %) pacientov v skupine s liečbou dvojkombináciou.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Uptravi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu pľúcnej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu bola skúmaná primárne u zdravých subjektov. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu po podaní jednorazovej dávky aj po viacerých dávkach bola úmerná dávke až do jednorazovej dávky 800 mikrogramov a pri

viacnásobných dávkach až do 1 800 mikrogramov dvakrát denne. Po podaní viacerých dávok sa rovnovážny stav selexipagu a jeho aktívneho metabolitu dosiahol do troch dní. Po podaní viacerých dávok nedošlo k akumulácii materskej zlúčeniny ani jej aktívneho metabolitu v plazme.

U zdravých subjektov bola variabilita medzi subjektmi v expozícii (plocha pod krivkou nad dávkovacím intervalom) v rovnovážnom stave 43 % pri selexipagu a 39 % pri jeho aktívnom metabolite. Variabilita v expozícii u jedného subjektu bola 24 % pri selexipagu a 19 % pri jeho aktívnom metabolite.

Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave bola u pacientov s PAH a u zdravých subjektov podobná. Farmakokinetika selexipagu a jeho aktívneho metabolitu nebola u pacientov s PAH ovplyvnená závažnosťou ochorenia a nemenila sa v čase.

Absorpcia

Selexipag sa rýchlo absorbuje a je hydrolyzovaný pomocou karboxylesteráz na jeho aktívny metabolit.

Maximálne pozorované koncentrácie selexipagu a jeho aktívneho metabolitu v plazme po perorálnom podaní sa dosiahnu po 1 – 3 h a 3 – 4 h v rovnakom poradí.

Absolútna biologická dostupnosť selexipagu u ľudí je približne 49 %. S najväčšou pravdepodobnosťou sa na tom podieľa presystémový metabolizmus selexipagu, keďže plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu sú podobné po rovnakej perorálne aj intravenózne podanej dávke.

Za prítomnosti jedla sa expozícia selexipagu po jednorazovej dávke 400 mikrogramov zvýšila o 10 % u subjektov kaukazskej rasy a klesla o 15 % u japonských subjektov, zatiaľ čo expozícia jeho aktívnemu metabolitu klesla o 27 % (subjekty kaukazskej rasy) a o 12 % (japonské subjekty).Viac subjektov hlásilo nežiaduce udalosti po podaní nalačno ako po najedení.

Distribúcia

Selexipag a jeho aktívny metabolit sa vyznačujú vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny (celkove približne 99 % a v rovnakej miere na albumín a alfa1-kyslý glykoproteín). Distribučný objem selexipagu v rovnovážnom stave je 11,7 l.

Biotransformácia

Selexipag sa hydrolyzuje na jeho aktívny metabolit v pečeni a v čreve pomocou karboxylesteráz. Oxidatívny metabolizmus katalyzovaný hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4 vedie k tvorbe hydroxylovaných a dealkylovaných produktov. Na glukuronidácii aktívneho metabolitu sa podieľajú UGT1A3 a UGT2B7. Okrem aktívneho metabolitu žiaden z cirkulujúcich metabolitov v plazme u ľudí nepresahuje 3 % celkového objemu s liekom súvisiaceho materiálu. U zdravých subjektov aj u pacientov s PAH expozícia aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 3- až 4-násobne vyššia ako expozícia materskej zlúčeniny.

Eliminácia

Eliminácia selexipagu je sprostredkovaná najmä metabolizmom s priemerným terminálnym eliminačným polčasom 0,8 – 2,5 h. Aktívny metabolit má eliminačný polčas 6,2 – 13,5 h. Celkový klírens selexipagu je 17,9 l/h. Vylučovanie u zdravých subjektov bolo ukončené po 5 dňoch od podania a prebiehalo hlavne prostredníctvom stolice (93 % podanej dávky) v porovnaní s 12 % vylúčenými močom.

Špeciálne populácie

U zdravých subjektov ani u pacientov s PAH nebol pozorovaný žiadny relevantný vplyv pohlavia, rasy, veku alebo telesnej hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktívneho metabolitu.

Porucha funkcie obličiek
U subjektov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) bol pozorovaný 1,4- až 1,7-násobný nárast expozície (maximálna koncentrácia v plazme a plocha pod časovou krivkou koncentrácie) selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu.

Porucha funkcie pečene
U subjektov s ľahkou (trieda A podľa Childa-Pugha) a stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola expozícia selexipagu 2- a 4-násobne vyššia v rovnakom poradí v porovnaní so zdravými subjektmi. Expozícia aktívnemu metabolitu zostala takmer nezmenená u subjektov s ľahkou poruchou funkcie pečene a zdvojnásobila sa u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Selexipag bol podávaný len dvom subjektom s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha). Expozícia selexipagu a jeho aktívnemu metabolitu u týchto dvoch subjektov bola podobná ako u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha).

Na základe modelovaných a simulovaných údajov zo štúdie na subjektoch s poruchou funkcie pečene sa predpokladá, že expozícia selexipagu v rovnovážnom stave u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) po dávkovacom režime jedenkrát denne je približne 2-násobne vyššia ako u zdravých subjektov pri dávkovaní dvakrát denne. Predpokladá sa, že expozícia aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave u týchto pacientov pri podávaní jedenkrát denne je podobná ako u zdravých subjektov s dávkovacím režimom dvakrát denne. U subjektov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa ukázala podobná predpokladaná expozícia v rovnovážnom stave ako u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v dávkovacom režime jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov výrazný pokles krvného tlaku ako dôsledok neprimeranej farmakológie viedol k vzniku prechodných klinických prejavov a znížil príjem potravy a prírastok telesnej hmotnosti. U dospelých a mladých psov sa zistilo, že liečba selexipagom pôsobila najmä na črevá a kosti/kostnú dreň. U mladých psov bolo pozorované oneskorené uzatváranie epifyzeálnej rastovej platničky stehennej a/alebo holennej kosti. Nebola stanovená hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov. U mladých psov bola sporadicky pozorovaná intususcepcia účinkom prostacyklínu na motilitu črievy. Bezpečnostný prah aktívneho metabolitu vzhľadom na účinnosť IP receptora bol dvojnásobkom (na základe celkovej expozície) terapeutickej expozície u ľudí. Tieto zistenia neboli potvrdené v štúdiách toxicity u myší a potkanov. Vzhľadom na to, že senzitivita k vyvinutiu intususcepcie je druhovo špecifická pre psov, nepovažuje sa toto zistenie za relevantné pre ľudí v dospelom veku.

Zvýšená osifikácia kostí a súvisiace zmeny v kostnej dreni v štúdiách so psami sú považované za dôsledok aktivácie EP_4 receptorov u psov. Keďže EP_4 receptory nie sú u ľudí aktivované selexipagom ani jeho aktívnym metabolitom, je tento účinok druhovo špecifický, a preto sa nepovažuje za relevantný pre ľudí.

Z celkových výsledkov uskutočnených štúdií genotoxicity vyplýva, že selexipag a jeho aktívny metabolit nie sú genotoxické.

V dvojročných štúdiách karcinogenity mal selexipag za následok zvýšený výskyt adenómov štítnej žľazy u myší a adenómov Leydigových buniek u potkanov. Mechanizmy sú špecifické pre hlodavce. Kľukatenie retinálnych arteriol bolo pozorované po dvoch rokoch liečby iba u potkanov. Z hľadiska mechanizmu účinku sa usudzuje, že tento účinok je navodený celoživotnou vazodilatáciou a následnými zmenami v hemodynamike oka. Ďalšie histopatologické zistenia boli pozorované iba pri expozíciách selexipagu dostatočne prekračujúcich maximálnu expozíciu u ľudí, čo naznačuje ich malý význam pre ľudí.

V štúdiách fertility na potkanoch bolo pozorované predĺženie estrálnych cyklov so zvýšením počtu dní do kopulácie pri expozíciách 173-násobne vyšších, ako sú terapeutické expozície (na základe celkových expozícií), hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov bola pri 30-násobku terapeutických expozícií. Inak ukazovatele fertility neboli ovplyvnené.

Selexipag nebol teratogénny u potkanov ani králikov (prah expozície nad terapeutickú expozíciu bol 13-násobný pri selexipagu a 43-násobný pri aktívnom metabolite, na základe celkovej expozície). Bezpečnostný prah pre potenciálne IP receptorom sprostredkované účinky na reprodukciu bol 20 pre fertilitu a 5 a1 (na základe voľnej expozície) pre embryofetálny vývin u potkanov a králikov, v rovnakom poradí, po úprave vzhľadom na rozdiely v účinku receptora. V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývinu u potkanov nemal selexipag žiadny účinok na reprodukčné funkcie matiek ani mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
manitol (E421)
kukuričný škrob
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Filmový obal tablety
Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
karnaubský vosk
mastenec

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 400 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 600 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 800 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 000 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 200 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 400 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

Uptravi 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety
hypromelóza (E464)
propylénglykol (E1520)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister: 4 roky.
Fľaša: 18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Uptravi 100 mikrogramov filmom obalené tablety

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom, ktorá obsahuje 1 g kapsulu s vysušovadlom v podobe oxidu kremičitého v uzávere, a s tesniacou fóliou.

Škatule po 60 filmom obalených tabliet (fľaše).
Škatule po 140 filmom obalených tabliet (titračné balenie, fľaše).

Uptravi 200 mikrogramov filmom obalené tablety

Polyamid/hliník/HDPE/PE so zalisovaným vysušovadlom/HDPE blister zapečatený hliníkovou fóliou. Každé pretlačovacie balenie obsahuje 10 filmom obalených tabliet.

Škatule po 10 alebo 60 filmom obalených tabliet. (1 alebo 6 pretlačovacích balení)
Škatule po 60 alebo 140 filmom obalených tabliet (titračné balenia, 6 alebo 14 pretlačovacích balení).

Uptravi 400 mikrogramov, 600 mikrogramov, 800 mikrogramov, 1 000 mikrogramov, 1 200 mikrogramov, 1 400 mikrogramov a 1 600 mikrogramov filmom obalené tablety

Polyamid/hliník/HDPE/PE so zalisovaným vysušovadlom/HDPE blister zapečatený hliníkovou fóliou. Každé pretlačovacie balenie obsahuje 10 filmom obalených tabliet.

Škatule po 60 filmom obalených tabliet (6 pretlačovacích balení).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. mája 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.