

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 200 mikrogramů.

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 400 mikrogramů.

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 600 mikrogramů.

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 800 mikrogramů.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 000 mikrogramů.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 200 mikrogramů.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 400 mikrogramů.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 600 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, světle žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “2” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, červené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “4” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, světle fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “6” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, zelené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “8” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, oranžové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “10” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, tmavě fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “12” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, tmavě žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “14” o průměru 7,3 mm.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety

Kulaté, hnědé, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “16” o průměru 7,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Uptravi je indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční klasifikací II–III WHO, a to buď v kombinované terapii u pacientů, u nichž není dostatečná léčba antagonistou endothelinového receptoru (ERA) a/nebo inhibitorem fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5), nebo v monoterapii u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro tyto terapie.

Účinnost byla prokázána u populace s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s poruchami pojivové tkáně a PAH spojené s upravenou prostou vrozenou srdeční vadou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu smí zahájit a sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Individuální titrace dávky

U každého pacienta je nutno provést vzestupnou titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku, která se může pohybovat od 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně do 1 600 mikrogramů podávaných dvakrát denně (individualizovaná udržovací dávka).

Doporučená zahajovací dávka je 200 mikrogramů podávaných dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin. Tato dávka se zvyšuje po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně, obvykle v týdenních intervalech. Na začátku léčby a při každém kroku vzestupné titrace se doporučuje užít první dávku večer. Během titrace dávky se mohou objevit některé nežádoucí účinky, které odrážejí mechanismus účinku selexipagu (jako je bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí). Jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou (viz bod 4.8). Pokud však pacient dosáhne dávky, kterou netoleruje, je nutno dávku snížit na předchozí úroveň.

U pacientů, u kterých byla vzestupná titrace omezena z jiných důvodů, než jsou nežádoucí účinky odrážející mechanismus účinku selexipagu, lze zvážit druhý pokus o pokračování ve vzestupné titraci na nejvyšší individuálně tolerovanou dávku do maximální dávky 1 600 mikrogramů dvakrát denně.

Individualizovaná udržovací dávka

Nejvyšší tolerovaná dávka dosažená během titrace se má udržovat. Pokud bude léčba časem při dané dávce hůře snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku.

Přerušeni a ukončení léčby

Pokud se dávka vynechá, má se užít co nejdříve. Vynechaná dávka se nemá užít, pokud je další dávka plánována v průběhu přibližně 6 hodin.

Pokud se léčba vynechá na 3 nebo více dní, podávání přípravku Uptravi se má znovu zahájit s nižší dávkou a tu pak titrovat.

S náhlým ukončením podávání selexipagu u pacientů s PAH jsou omezené zkušenosti. Důkazy akutního rebound fenoménu nebyly pozorovány.

Pokud se však přijme rozhodnutí o vysazení přípravku Uptravi, má se provést postupně při současném zavádění alternativní léčby.

Úprava dávky při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8

Pokud je přípravek Uptravi podáván souběžně se středně silnými inhibitory CYP2C8 (např. klopidogrel, deferasirox nebo teriflunomid), snižte jeho dávkování na jednu denně. Pokud není léčba při dané dávce snášena, je nutno zvážit symptomatickou léčbu a/nebo snížení dávky na nejbližší nižší dávku. Po ukončení podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 se vraťte k dávkování přípravku Uptravi dvakrát denně (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších lidí není nutná žádná úprava dávkovacího režimu (viz bod 5.2). U pacientů starších 75 let jsou klinické zkušenosti omezené, proto se u této populace přípravek Uptravi má používat opatrně (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Selexipag se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C; viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) má být zahajovací dávka léčby 200 mikrogramů jednou denně a ta se zvyšuje v týdenních intervalech o 200 mikrogramů podávaných jednou denně do výskytu nežádoucích účinků, které odrážejí mechanismus účinku selexipagu, jež pacient nemůže tolerovat nebo je nelze lékařsky zvládnout. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) není úprava dávkovacího režimu nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou ledvin není úprava dávkovacího režimu nutná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) není změna zahajovací dávky nutná; titrace dávek se u těchto pacientů má provádět s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost selexipagu u dětí ve věku od 0 do méně než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Podávání selexipagu u pediatriké populace se nedoporučuje. Studie na zvířatech ukazují na zvýšené riziko intususcepce, nicméně klinický význam těchto zjištění není znám (viz bod 5.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety se užívají perorálně ráno a večer. Ke zlepšení snášenlivosti se doporučuje užívat přípravek Uptravi s jídlem a na začátku každé fáze vzestupné titrace užívat první zvýšenou dávku večer.

Tablety se nesmí dělit, drtit ani žvýkat a mají se zapíjet vodou.

Pacienty se slabým zrakem nebo nevidomé pacienty je nutno poučit, aby si během titračního období při užívání přípravku Uptravi vyžádali pomoc další osoby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu v posledních 6 měsících.
- Dekompenzované srdeční selhání, pokud není pod pečlivým lékařským dohledem.
- Závažné arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) v posledních 3 měsících.
- Vrozené nebo získané vady chlopní s klinicky relevantními poruchami funkce myokardu, které nesouvisí s plicní hypertenzí.
- Současné užívání silných inhibitorů CYP2C8 (např. gemfibrozil; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze

Selexipag má vasodilatační vlastnosti, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než se přípravek Uptravi předepíše, mají lékaři pečlivě uvážit, zda pacienti s určitými základními chorobami nemohou být vasodilatačními účinky nepříznivě postiženi (např. pacienti na antihypertenzní léčbě nebo pacienti s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtoku z levé komory nebo s autonomní dysfunkcí) (viz bod 4.8).

Hyperthyroidismus

U přípravku Uptravi byl pozorován hyperthyroidismus. Jsou-li přítomny známky nebo příznaky hyperthyroidismu, doporučují se podle klinické indikace testy funkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Plicní venookluzivní choroba

U vasodilatačních látek (zejména prostacyklinů) byly při použití u pacientů s plicní venookluzivní chorobou hlášeny případy plicního edému. Pokud se tedy při podávání přípravku Uptravi pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní choroby. Pokud se tato domněnka potvrdí, léčbu je třeba ukončit.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U pacientů ve věku nad 75 let jsou se selexipagem jen omezené klinické zkušenosti, proto se u této populace má přípravek Uptravi používat s opatrností (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nejsou se selexipagem žádné klinické zkušenosti, proto se těmto pacientům léčba nemá podávat. U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B; viz bod 5.2) je expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu zvýšena. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se přípravek Uptravi má dávkovat jednou denně (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) se má při titraci dávek postupovat s opatrností. S přípravkem Uptravi u pacientů na dialýze nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.2), proto se u nich přípravek Uptravi nemá používat.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na selexipag

Selexipag se hydrolyzuje na aktivní metabolit karboxylesterázami (viz bod 5.2). Selexipag a jeho aktivní metabolit podléhají oxidační metabolizaci zprostředkované zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4. Glukuronidace aktivního metabolitu je katalyzována UGT1A3 a UGT2B7. Selexipag a jeho aktivní metabolit jsou substráty OATP1B1 a OATP1B3. Selexipag je slabým substrátem efluxní pumpy P-gp. Aktivní metabolit je slabým substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein - BCRP).

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu není ovlivněna warfarinem.

Inhibitory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denně, což je silný inhibitor CYP2C8, se expozice selexipagu zvýšila přibližně dvakrát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu, který se velkou měrou podílí na účinku, se zvýšila přibližně 11krát. Současné podávání přípravku Uptravi se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozil) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání přípravku Uptravi a klopidogrelu (nasyčovací dávka 300 mg nebo udržovací dávka 75 mg jednou denně), středně silného inhibitoru CYP2C8, nemělo žádný relevantní vliv na vystavení účinkům přípravku selexipagu, ale vystavení účinkům aktivního metabolitu se tím zvýšilo po podání nasycovací dávky zhruba 2,2krát, po podání udržovací dávky zhruba 2,7krát. Četnost dávkování přípravku Uptravi při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8 (např. klopidogrelu, deferasiroxu nebo teriflunomid) by měla být snížena na jednu denně. Po ukončení podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 je třeba se vrátit k dávkování přípravku Uptravi dvakrát denně (viz bod 4.2).

Induktory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg rifampicinu jednou denně, což je induktor CYP2C8 (a enzymů UGT), se expozice selexipagu nezměnila, zatímco expozice aktivnímu metabolitu se snížila na polovinu. Úprava dávky selexipagu může být nutná při současném podávání induktorů CYP2C8 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin).

Inhibitory UGT1A3 a UGT2B7

Vliv silných inhibitorů UGT1A3 a UGT2B7 (kyselina valproová, probenecid a flukonazol) na expozici selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu nebyl studován. Při podávání těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Uptravi je nutná opatrnost. Potenciální farmakokinetické interakce se silnými inhibitory UGT1A3 a UGT2B7 nelze vyloučit.

Inhibitory a induktory CYP3A4

Za přítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory CYP3A4, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na 37násobně vyšší potenci aktivního metabolitu není tento účinek klinicky relevantní. Jelikož silný inhibitor CYP3A4 neměl na farmakokinetiku aktivního metabolitu vliv, což naznačuje, že metabolizace prostřednictvím CYP3A4 není při eliminaci aktivního metabolitu důležitá, žádný účinek induktorů CYP3A4 na farmakokinetiku aktivního metabolitu se neočekává.

Specifické terapie PAH

V placebem kontrolované klinické studii fáze 3 u pacientů s PAH vedlo použití selexipagu v kombinaci jak s ERA, tak s inhibitorem PDE-5 k o 30 % nižší expozici aktivnímu metabolitu.

Inhibitory transportéru (lopinavir/ritonavir)

Za přítomnosti 400 mg/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, což jsou silné inhibitory OATP (OATP1B1 a OATP1B3) a P-gp, se expozice selexipagu zvýšila přibližně 2krát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu selexipagu se nezměnila. S ohledem na to, že většina farmakologického účinku je zprostředkována aktivním metabolitem, není tento účinek klinicky relevantní.

Vliv selexipagu na jiné léčivé přípravky

Selexipag a jeho aktivní metabolit v klinicky relevantních koncentracích neinhibují ani neindukují enzymy cytochromu P450 a transportní proteiny.

Antikoagulancia nebo inhibitory agregace trombocytů

Selexipag je *in vitro* inhibitorem agregace trombocytů. V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH nebylo u selexipagu v porovnání s placebem zjištěno zvýšení rizika krvácení, včetně situací, kdy byl selexipag podáván s antikoagulancii (jako je heparin, antikoagulancia kumarinového typu) nebo inhibitory agregace trombocytů. Ve studii u zdravých subjektů selexipag (400 mikrogramů dvakrát denně) po jedné dávce 20 mg warfarinu nezměnil expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Selexipag neovlivňoval farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr.

Midazolam

V ustáleném stavu po zvýšení dávky až na 1 600 mikrogramů selexipagu dvakrát denně nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozici midazolamu, citlivému substrátu intestinálního a hepatálního CYP3A4, nebo jeho metabolitu 1-hydroxymidazolamu. Při současném podávání selexipagu a substrátů CYP3A4 se nevyžaduje úprava dávky.

Hormonální kontraceptiva

Specifické studie lékových interakcí s hormonálními kontraceptivy nebyly provedeny. Jelikož selexipag neměl vliv na expozici substrátů CYP3A4 midazolamu a R-warfarinu ani substrátu CYP2C9 S-warfarinu, snížení účinnosti hormonálních kontraceptiv se nepředpokládá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby selexipagem používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání selexipagu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. U zvířecích druhů použitých ve studiích reprodukční toxicity vykazoval selexipag a jeho aktivní metabolit *in vitro* 20krát až 80krát nižší účinnost na prostacyklinový (IP) receptor ve srovnání s účinností u lidí. Proto je bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s IP receptorem nižší než pro potenciální účinky nesouvisející s IP receptorem (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Uptravi se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se selexipag nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů se selexipag nebo jeho metabolity do mléka vylučují (viz bod 5.3). Riziko pro kojenečtí děti nelze vyloučit. Přípravek Uptravi se během kojení nemá užívat.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné klinické údaje. Ve studiích na potkanech selexipag vyvolával přechodné poruchy ovulačního cyklu, které neměly vliv na plodnost (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u lidí není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Upravi má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zvažování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutné vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků selexipagu (jako je bolest hlavy nebo hypotenze, viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, průjem, nauzea a zvracení, bolest čelisti, myalgie, bolest končetin, artralgie a zrudnutí. Tyto účinky jsou častější během fáze titrace dávky. Většina těchto účinků je mírné až střední intenzity.

Bezpečnost selexipagu byla hodnocena v dlouhodobé, placebem kontrolované studii fáze 3, do které bylo zařazeno 1 156 pacientů se symptomatickou PAH. Střední hodnota doby trvání léčby byla 76,4 týdne (medián 70,7 týdne) u pacientů léčených selexipagem versus 71,2 týdne (medián 63,7 týdne) u pacientů léčených placebem. Expozice selexipagu trvala až 4,2 roku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Dále jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v pivotní klinické studii. Nežádoucí účinky jsou v každé třídě orgánových systémů (SOC) seřazeny podle četnosti a jsou uvedeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie* Snížení hemoglobinu*	
Endokrinní poruchy		Hyperthyroidismus* Snížení hladiny thyreostimulačního hormonu	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu Snížení tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*		
Srdeční poruchy			Sinusová tachykardie*
Cévní poruchy	Zrudnutí*	Hypotenze*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nazofaryngitida (neinfekční)	Ucpaný nos	
Gastrointestinální poruchy	Průjem* Zvracení * Nauzea*	Bolest břicha Dyspepsie*	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Kopřivka Erytém	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti* Myalgie* Artralgie* Bolest končetin*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest	

* Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Farmakologické účinky spojené s titrací a udržovací léčbou

Nežádoucí účinky související s mechanismem účinku selexipagu byly pozorovány často, zejména během fáze individuální titrace dávky, a jsou uvedeny v následující tabulce:

Nežádoucí účinky podobné účinkům prostacyklinu	Titrace		Udržovací léčba	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Bolest hlavy	64 %	28 %	40 %	20 %
Průjem	36 %	12 %	30 %	13 %
Nauzea	29 %	13 %	20 %	10 %
Bolest čelisti	26 %	4 %	21 %	4 %
Myalgie	15 %	5 %	9 %	3 %
Bolest končetin	14 %	5 %	13 %	6 %
Zvracení	14 %	4 %	8 %	6 %
Zrudnutí	11 %	4 %	10 %	3 %
Artralgie	7 %	5 %	9 %	5 %

Tyto účinky jsou obvykle přechodné nebo zvládnutelné symptomatickou léčbou. Léčbu kvůli těmto nežádoucím účinkům přerušilo 7,5 % pacientů léčených selexipagem. Přibližná míra výskytu závažných nežádoucích účinků byla 2,3 % ve skupině léčené selexipagem a 0,5 % ve skupině léčené placebem. V klinické praxi bylo pozorováno, že gastrointestinální příhody reagují na protiprůjmové a antiemetické přípravky a na přípravky proti nauzece a/nebo na léčivé přípravky na funkční gastrointestinální poruchy. Příhody spojené s bolestí byly často léčeny analgetiky (jako je paracetamol).

Pokles hemoglobinu

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH se střední hodnota absolutních změn hemoglobinu při pravidelných návštěvách v porovnání s výchozími hodnotami pohybovala od -0,34 do -0,02 g/dl ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -0,05 až 0,25 g/dl ve skupině léčené placebem. Pokles hemoglobinu z výchozí koncentrace na hodnoty pod 10 g/dl byl hlášen u 8,6 % pacientů léčených selexipagem a u 5,0 % pacientů léčených placebem.

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou PAH se střední hodnota absolutních změn hemoglobinu při pravidelných návštěvách v porovnání s výchozími hodnotami pohybovala od -1,77 do -1,26 g/dl ve skupině léčené trojkombinací (selexipag, macitentan, tadalafil) v porovnání s -1,61 až -1,28 g/dl ve skupině léčené dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil). Pokles hemoglobinu z výchozí koncentrace na hodnoty pod 10 g/dl byl hlášen u 19,0 % pacientů ve skupině léčené trojkombinací a u 14,5 % ve skupině léčené dvojkombinací. Ve skupině léčené trojkombinací byla hlášena anémie s velmi častou četností (13,4 %) v porovnání s častou četností (8,3 %) ve skupině léčené dvojkombinací.

Testy funkce štítné žlázy

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH byl hyperthyroidismus hlášen u 1,6 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s žádným případem ve skupině léčené placebem (viz bod 4.4). Při většině návštěv bylo u skupiny léčené selexipagem pozorováno snížení (až do -0,3 MU/l z výchozího mediánu 2,5 MU/l) mediánu thyreostimulujícího hormonu. Ve skupině léčené placebem byla zřejmá malá změna mediánu hodnot. V žádné ze skupin nedošlo k významné změně

trijodothyroninu či thyroxinu.

Zvýšení srdeční frekvence

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH bylo 2 až 4 hodiny po podání dávky pozorováno přechodné zvýšení střední hodnoty srdeční frekvence o 3 až 4 tepy za minutu. Vyšetření elektrokardiogramu ukázalo sinusovou tachykardii u 11,3 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s 8,8 % ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1).

Hypotenze

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s PAH byla hypotenze hlášena u 5,8 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání s 3,8 % ve skupině léčené placebem. Střední hodnoty absolutních změn systolického krevního tlaku při pravidelných návštěvách se v porovnání s výchozími hodnotami pohybovaly od -2,0 do -1,5 mmHg ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -1,3 až 0,0 mmHg ve skupině léčené placebem a u diastolického tlaku se pohybovaly od -1,6 do -0,1 mmHg ve skupině léčené selexipagem v porovnání s -1,1 až 0,3 mmHg ve skupině léčené placebem. Pokles systolického krevního tlaku pod 90 mmHg byl zaznamenán u 9,7 % pacientů ve skupině léčené selexipagem v porovnání se 6,7 % ve skupině léčené placebem.

Dyspepsie

V placebem kontrolované studii fáze 3 u pacientů s nově diagnostikovanou PAH byla u pacientů léčených trojkombinací (selexipag, macitentan, tadalafil) hlášena dyspepsie s velmi častou četností (16,8 %) v porovnání s častou četností (8,3 %) u pacientů léčených dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil).

Dlouhodobá bezpečnost

Z 1 156 pacientů, kteří se účastnili pilotní studie, 709 pacientů vstoupilo do dlouhodobé, otevřené rozšířené studie (330 pacientů, kteří pokračovali na selexipagu ze studie GRIPHON, a 379 pacientů, kteří dostávali placebo ve studii GRIPHON a přešli na selexipag). Dlouhodobé sledování pacientů léčených selexipagem po medián trvání léčby 30,5 měsíce a maximálně po dobu 103 měsíců vykázalo bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v pilotní klinické studii popsané výše.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. **Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování až 3 200 mikrogramy. Jediným hlášeným důsledkem byla mírná, přechodná nauzea. Při předávkování se podle potřeby musí přijmout podpůrná opatření. Dialýza je pravděpodobně neúčinná, protože selexipag a jeho aktivní metabolit jsou silně vázány na proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika, kromě heparinu, ATC kód: B01AC27

Mechanismus účinku

Selexipag je selektivním agonistou receptoru IP, který se liší od prostacyklinu a jeho analogů. Selexipag se hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit, který je přibližně

37násobně účinnější, než selexipag. Selexipag a aktivní metabolit jsou agonisté receptoru IP s vysokou afinitou a vysokou selektivitou k receptoru IP v porovnání s jinými prostanoidovými receptory (EP₁–EP₄, DP, FP a TP). Selektivita vůči receptorům EP₁, EP₃, FP a TP je důležitá, protože tyto receptory jsou dobře popsány kontraktilními receptory v gastrointestinálním traktu a cévách. Selektivní neaktivita vůči receptorům EP₂, EP₄ a DP₁ je důležitá proto, že tyto receptory zprostředkovávají účinky oslabující imunitu.

Stimulace receptoru IP selexipagem a aktivním metabolitem vede k vasodilatačním a antiproliferativním a antifibrotickým účinkům. V modelu PAH na potkanech brání selexipag remodelaci srdce a plic a vyvolává proporční pokles tlaku v plicích a periférii, což naznačuje, že periferní vasodilatace odráží farmakodynamické účinky na plíce. V modelu na potkanech nevyvolává selexipag *in vitro* desenzibilizaci receptoru IP ani tachyfyaxii.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

V důkladné studii QT u zdravých dobrovolníků nevykázaly opakované dávky 800 a 1 600 mikrogramů selexipagu dvakrát denně žádný účinek na srdeční repolarizaci (interval QT_c) ani vodivost (intervaly PR a QRS), přičemž na srdeční frekvenci měly mírně zrychlující účinky (na placebo a dle výchozích hodnot upravené zvýšení tepové frekvence dosáhlo 6 až 7 tepů za minutu 1,5 až 3 hodiny po podání dávky 800 mikrogramů selexipagu a 9 až 10 tepů za minutu ve stejných časech po dávce 1 600 mikrogramů selexipagu).

Koagulační faktory

Ve studiích fáze 1 a 2 byl u selexipagu pozorován mírný pokles hladin von Willebrandova faktoru (vWF) v plasmě; hodnoty vWF zůstávaly nad dolním limitem normálního rozmezí.

Plicní hemodynamika

Dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 hodnotila hemodynamické proměnné po 17 týdnech léčby u pacientů s PAH funkční klasifikace WHO II–III, kteří současně dostávali ERA a/nebo inhibitory PDE-5. Pacienti titrující selexipag na individuálně tolerovanou dávku (vzestupy po 200 mikrogramech dvakrát denně až do dávky 800 mikrogramů dvakrát denně; n = 33) dosáhli v porovnání s placebem (n = 10) statisticky významné střední hodnoty snížení plicní cévní rezistence o 30,3 % (95% interval spolehlivosti [CI]: -44,7 %; -12,2 %; p = 0,0045) a zvýšení srdečního indexu (střední hodnota léčebného účinku) 0,48 l/min/m² (95% CI: 0,13; 0,83).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u pacientů s PAH

Účinky selexipagu na progresi PAH byly prokázány v multicentrické, dlouhodobé (maximální trvání expozice přibližně 4,2 roku), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 (GRIPHON) s paralelní skupinou vedené počtem příhod (event-driven study) u 1 156 pacientů se symptomatickou (WHO FC I–IV) PAH. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené placebem (n = 582) nebo selexipagem (n = 574) dvakrát denně. Dávka se zvyšovala v týdenních intervalech po 200 mikrogramech podávaných dvakrát denně s cílem stanovit individuální udržovací dávku (200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně).

Primárním cílovým parametrem použitým ve studii byla doba do výskytu první příhody morbiditativní nebo mortality až do ukončení léčby. Kritérium hodnocení bylo definováno jako složené, jako kombinace úmrtí (ze všech příčin) nebo hospitalizace kvůli PAH nebo progresi PAH vedoucí k potřebě transplantace plic nebo balónkové atriální septostomie nebo zahájení parenterální léčby prostanoidy nebo chronické léčby kyslíkem nebo jiných příhod progresi nemoci (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO II nebo III) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD, 6-minute walk distance) v porovnání s výchozí hodnotou a zhoršením funkční klasifikace WHO nebo (pacienti s výchozí funkční klasifikací WHO III nebo IV) potvrzené zkrácením (≥ 15 %) vzdálenosti ušlé za 6 minut (6MWD) v porovnání s výchozí hodnotou a potřebou další specifické léčby PAH.

Všechny příhody byly potvrzeny nezávislou posudkovou komisí, již nebylo známo, do které léčebné skupiny je pacient zařazen.

Střední hodnota věku byla 48,1 roku (rozmezí 18 až 80 let věku), přičemž většina účastníků byla bělošské rasy (65,0 %) a ženského pohlaví (79,8 %). 17,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 a 1,1 % ≥ 75 let. Přibližně 1 % pacientů mělo při zařazení do studie funkční klasifikaci WHO I, 46 % mělo funkční klasifikaci WHO II, 53 % funkční klasifikaci WHO III a 1 % funkční klasifikaci WHO IV.

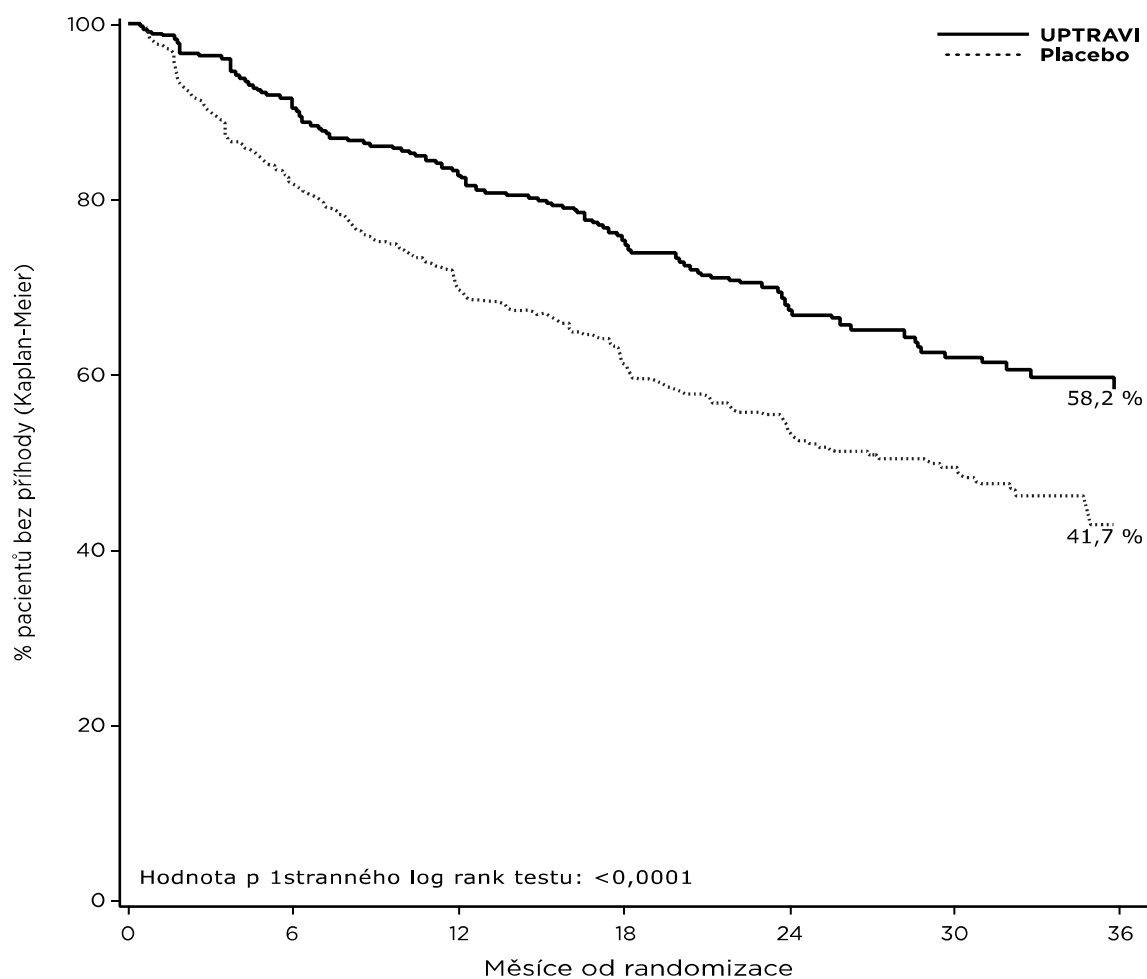
Nejčastější etiologií u populace zařazené do studie byla idiopatická nebo dědičná PAH (58 %), následovaná PAH v důsledku poruch pojivové tkáně (29 %), PAH spojenou s upravenou prostou vrozenou srdeční vadou (10 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčiva a toxiny [2 %] a HIV [1 %]).

V době zařazení do studie byla většina pacientů (80 %) léčena stabilní dávkou terapie specifické pro PAH, buď ERA (15 %) nebo inhibítorem PDE-5 (32 %) nebo jak ERA, tak inhibítorem PDE-5 (33 %).

Celkový medián trvání dvojité zaslepené léčby byl 63,7 týdne u skupiny léčené placebem a 70,7 týdne u skupiny léčené selexipagem. 23 % pacientů léčených selexipagem dosáhlo udržovacích dávek v rozmezí 200 až 400 mikrogramů, 31 % dosáhlo dávek v rozmezí 600 až 1 000 mikrogramů a 43 % dosáhlo dávek v rozmezí 1 200 až 1 600 mikrogramů.

Léčba selexipagem v dávce 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně vedla v porovnání s placebem ke 40% snížení (poměr rizik [HR] 0,60; 99% interval spolehlivosti [CI]: 0,46; 0,78; hodnota p jednostranného log-rank testu $< 0,0001$) výskytu morbiditních nebo mortalitních příhod až 7 dní po poslední dávce (Obrázek 1). Příznivý účinek selexipagu byl primárně přičítán snížení hospitalizací kvůli PAH a snížení jiných příhod progresu nemoci (Tabulka 1).

Obrázek 1 Kaplan-Meierovy odhady první příhody morbidity a mortality



Pacienti s přípravkem UPTRAVI:

ohrožení | 574 455 361 246 171 101 40

Pacienti s placebem:

ohrožení | 582 433 347 220 149 88 28

Tabulka 1 Výsledný souhrn příhod

Kritéria hodnocení & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: selexipag vs. placebo			
	Placebo (n = 582)	Selexipag (n = 574)	Absolutní snížení rizika	Relativní snížení rizika (99% CI)	HR (99% CI)	Hodnota p
Příhoda morbidity-mortalita ^a	58,3 %	41,8 %	16,5 %	40 % (22 %; 54 %)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizace kvůli PAH ^b n (%)	109 (18,7 %)	78 (13,6 %)	5,1 %	33 % (2 %; 54 %)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progrese nemoci ^b n (%)	100 (17,2 %)	38 (6,6 %)	10,6 %	64 % (41 %; 78 %)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
Zahájení i.v./s.c. podávání prostanoidu nebo oxygenoterapie ^{b,c}	15 (2,6 %)	11 (1,9 %)	0,7 %	32 % (-90 %; 76 %)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53

n (%)						
Úmrtí 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
Úmrtí do uzavření studie^d n (%)	105 (18,0 %)	100 (17,4 %)	0,6 %	3 % (-39 %; 32 %)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = interval spolehlivosti; EOT = ukončení léčby; HR = poměr rizik; i.v. = intravenózní; PAH = plicní arteriální hypertenze; s.c. = subkutánní.

^a % pacientů s příhodou po 36 měsících = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meierův odhad})$; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; hodnota p nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

^b % pacientů s příhodou v rámci primárního kritéria hodnocení do EOT + 7 dní; poměr rizik odhadnut pomocí Aalen-Johansenovy metody; dvoustranná hodnota p pomocí Grayova testu

^c Zahnuje „Potřebu transplantace plic nebo septostomie atrií“ (1 pacient léčený selexipagem a 2 léčení placebem)

^d % pacientů s příhodou do EOT + 7 dní až do uzavření studie; poměr rizik odhadnut za pomoci Coxova proporčního modelu rizik; hodnota p nestratifikovaného jednostranného log-rank testu

Nárůst počtu úmrtí až do ukončení léčby + 7 dní, ale ne do uzavření studie, byl dále zkoumán pomocí matematického modelování, které ukázalo, že nerovnováha v počtu úmrtí je v souladu s předpokladem neutrálního vlivu na úmrtnost z důvodu PAH a snížení nefatálních událostí.

Pozorované účinky selexipagu v porovnání s placebem na primární cílový parametr byl konzistentní bez ohledu na dosaženou individualizovanou udržovací dávku, jak je prokázáno poměrem rizik u tří předem definovaných kategorií (0,60 pro 200 až 400 mikrogramů dvakrát denně; 0,53 pro 600 až 1 000 mikrogramů dvakrát denně a 0,64 pro 1 200 až 1 600 mikrogramů dvakrát denně), což je v souladu s celkovým léčebným účinkem (0,60).

Účinnost selexipagu na primární cílový parametr byl konzistentní u všech podskupin určených věkem, pohlavím, rasou, etiologií, geografickou oblastí, funkční třídou WHO i při podávání v monoterapii nebo v kombinaci s ERA nebo inhibitorem PDE-5 nebo v trojkombinaci jak s ERA, tak s inhibitorem PDE-5.

Doba do úmrtí souvisejícího s PAH nebo do hospitalizace kvůli PAH byla hodnocena jako sekundární cílový parametr. Riziko příhody u tohoto kritéria hodnocení bylo v porovnání s placebem u pacientů léčených selexipagem sníženo o 30 % (poměr rizik [HR] 0,70; 99% interval spolehlivosti [CI]: 0,50; 0,98; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,0031). Procenta pacientů s příhodou ve 36. měsíci byla 28,9 % ve skupině léčené selexipagem a 41,3 % ve skupině léčené placebem, s absolutním snížením rizika 12,4 %.

Počet pacientů, u nichž do ukončení léčby bylo první příhodou úmrtí v důsledku PAH nebo hospitalizace kvůli PAH bylo 102 (17,8 %) ve skupině léčené selexipagem a 137 (23,5 %) ve skupině léčené placebem. Úmrtí v důsledku PAH jako složka cílového parametru bylo pozorováno u 16 (2,8 %) pacientů léčených selexipagem a 14 (2,4 %) léčených placebem. Hospitalizace kvůli PAH byla pozorována u 86 (15,0 %) pacientů léčených selexipagem a u 123 (21,1 %) pacientů léčených placebem. Selexipag v porovnání s placebem snižoval riziko hospitalizace kvůli PAH jako první příhody (poměr rizik 0,67; 99 % interval spolehlivosti: 0,46; 0,98; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,04).

Celkový počet úmrtí ze všech příčin do uzavření studie byl 100 (17,4 %) ve skupině léčené selexipagem a 105 (18,0 %) ve skupině léčené placebem (poměr rizik 0,97; 99% interval spolehlivosti: 0,68; 1,39). Počet úmrtí v důsledku PAH do uzavření studie byl 70 (12,2 %) ve skupině léčené selexipagem a 83 (14,3 %) ve skupině léčené placebem.

Symptomatická kritéria hodnocení

Jako sekundární cílový parametr byl hodnocena námahová kapacita. Medián výchozí 6MWD při zařazení do studie byl 376 m (rozmezí: 90 až 482 m) u pacientů léčených selexipagem a 369 m (rozmezí: 50 až 515 m) u pacientů léčených placebem. Léčba selexipagem vedla k mediánu na placebo upraveného účinku na 6MWD měřenému při minimu (tj. přibližně 12 hodin po dávce) 12 m ve 26. týdnu (99% interval spolehlivosti: 1, 24 m; hodnota p jednostranného log-rank testu = 0,0027). U pacientů bez souběžné léčby specifické pro PAH byl na placebo upravený léčebný účinek měřený při minimu 34 m (99% interval spolehlivosti: 10, 63 m).

Kvalita života byla hodnocena u podsouboru pacientů ve studii GRIPHON využívající dotazník Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). Od zařazení do studie do 26. týdne nebyl žádný významný účinek léčby pozorován.

Dlouhodobé údaje u PAH

Pacienti zařazení do pilotní studie (GRIPHON) byli způsobilí k účasti v dlouhodobé otevřené rozšířené studii. Ve studii GRIPHON bylo selexipagem léčeno celkem 574 pacientů; z toho 330 pacientů pokračovalo v léčbě selexipagem v otevřené rozšířené studii. Medián doby sledování byl 4,5 roku a medián expozice selexipagu byl 3 roky. Během sledování byla u 28,4 % pacientů k selexipagu přidána nejméně jedna další medikace na PAH. U všech 574 pacientů se však většina léčebné expozice (86,3 %) akumulovala bez přidání jakékoli další nové medikace na PAH. Kaplan-Meierovy odhady přežití u těchto 574 pacientů ve studii GRIPHON i v dlouhodobé rozšířené studii v 1., 2., 5. a 7. roce byly 92 %, 85 %, 71 %, respektive 63 %. Přežití v 1., 2., 5. a 7. roce u 273 pacientů s WHO FC II při zařazení do pilotní studie byla 97 %, 91 %, 80 %, respektive 70 % a u 294 pacientů s WHO FC III při zařazení byla 88 %, 80 %, 62 %, respektive 56 %. S ohledem na to, že další léčba PAH byla zahájena u malého podílu pacientů a že v rozšířené studii nebyla žádná kontrolní skupina, nelze přínos selexipagu pro přežití z těchto dat potvrdit.

Zahajovací léčba trojkombinací selexipag, macitentan a tadalafil u pacientů s nově diagnostikovanou PAH

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo randomizováno celkem 247 pacientů s nově diagnostikovanou PAH s cílem vyhodnotit terapeutické účinky zahajovací léčby trojkombinací (selexipag, macitentan a tadalafil) (n = 123) v porovnání se zahajovací léčbou dvojkombinací (placebo, macitentan a tadalafil) (n = 124).

Primárním cílovým parametrem, změna plicní vaskulární rezistence (PVR) ve 26. týdnu oproti výchozí hodnotě, nevykázala mezi skupinami statisticky významný rozdíl, přičemž v obou léčebných skupinách došlo ke zlepšení výchozích hodnot (relativní snížení o 54 % ve skupině se zahajovací léčbou trojkombinací oproti 52 % ve skupině se zahajovací léčbou dvojkombinací).

V průběhu mediánu sledování 2 roky zemřeli 4 (3,4 %) pacienti ve skupině s léčbou trojkombinací a 12 (9,4 %) pacientů ve skupině s léčbou dvojkombinací.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Uptravi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci léčba plicní arteriální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika selexipagu a jeho aktivního metabolitu byla studována primárně u zdravých subjektů. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu jak po jednotlivé dávce, tak po opakovaném podání byla do jednotlivé dávky 800 mikrogramů a opakovaných dávek 1 800 mikrogramů dvakrát denně úměrná dávce. Po podání opakovaných dávek se rovnovážného stavu selexipagu a aktivního metabolitu dosáhlo za 3 dny. Po podání opakovaných dávek nedošlo k akumulaci v plasmě, a to ani u mateřské sloučeniny, ani u aktivního metabolitu.

U zdravých subjektů byla mezisubjektová variabilita expozice (plocha pod křivkou za dobu dávkovacího intervalu) v rovnovážném stavu 43 % u selexipagu a 39 % u aktivního metabolitu. Variabilita expozice u jednoho subjektu byla 24 % u selexipagu a 19 % u aktivního metabolitu.

Expozice selexipagu a aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u pacientů s PAH a u zdravých subjektů byly podobné. Farmakokinetika selexipagu a aktivního metabolitu u pacientů s PAH nebyla ovlivněna závažností nemoci a neměnila se v čase.

Absorpce

Selexipag se rychle absorbuje a hydrolyzuje se prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit.

Maximálních pozorovaných plasmatických koncentrací selexipagu a jeho aktivního metabolitu se po perorálním podání dosáhne během 1 až 3 hodin, respektive 3 až 4 hodin.

Absolutní biologická dostupnost selexipagu u lidí je přibližně 49 %. To je pravděpodobně důsledkem first pass efektu selexipagu, protože plazmatické koncentrace aktivního metabolitu jsou po podání stejné perorální a intravenózní dávky podobné.

Za přítomnosti potravy byla expozice selexipagu po jednotlivé dávce 400 mikrogramů zvýšena o 10 % u osob bělošské rasy a snížena o 15 % u Japonců, zatímco expozice aktivnímu metabolitu byla snížena o 27 % (osoby bělošské rasy) a 12 % (Japonci). Více subjektů hlásilo nežádoucí účinky po podání nalačno, než po podání po jídle.

Distribuce

Selexipag a jeho aktivní metabolit se silně váží na plasmatické proteiny (přibližně 99 % celkem a stejnou měrou na albumin a alfa1-kyselý glykoprotein). Distribuční objem selexipagu v rovnovážném stavu je 11,7 litru.

Biotransformace

Selexipag se v játrech a ve střevě hydrolyzuje prostřednictvím karboxylesteráz na aktivní metabolit. Oxidační metabolizace katalyzovaná zejména CYP2C8 a v menší míře CYP3A4 vede k tvorbě hydroxylovaných a dealkylovaných produktů. Glukuronidace aktivního metabolitu se účastní UGT1A3 a UGT2B7. S výjimkou aktivního metabolitu nepřesahuje žádný z metabolitů cirkulujících v lidské plasmě 3 % celkového materiálu souvisejícího s léčivem. Jak u zdravých subjektů, tak u pacientů s PAH je po perorálním podání v rovnovážném stavu expozice aktivnímu metabolitu přibližně 3- až 4krát vyšší, než expozice mateřské látky.

Eliminace

Eliminace selexipagu probíhá hlavně metabolizací se střední hodnotou biologického poločasu 0,8 až 2,5 hodiny. Biologický poločas aktivního metabolitu je 6,2 až 13,5 hodiny. Celková tělesná clearance selexipagu je 17,9 l/h. Vyloučení u zdravých subjektů bylo úplné 5 dní po podání a docházelo k němu primárně stolicí (počítáno na 93 % podané dávky) v porovnání s 12 % vyloučenými močí.

Zvláštní populace

U zdravých subjektů ani u pacientů s PAH nebyl pozorován žádný klinicky relevantní vliv pohlaví, rasy, věku ani tělesné hmotnosti na farmakokinetiku selexipagu a jeho aktivního metabolitu.

Porucha funkce ledvin

U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) bylo pozorováno 1,4- až 1,7násobné zvýšení expozice (maximální plasmatické koncentrace a plocha pod křivkou průběhu koncentrace v plasmě v čase) selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu.

Porucha funkce jater

U subjektů s lehkou (Child-Pugh třída A) nebo středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater byla expozice selexipagu v porovnání se zdravými subjekty 2krát, respektive 4krát vyšší. Expozice aktivnímu metabolitu u subjektů s lehkou poruchou funkce jater zůstávala téměř nezměněna a u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater byla dvojnásobná. Selexipag se podával pouze 2 subjektům s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater. Expozice selexipagu a jeho aktivnímu metabolitu u těchto dvou subjektů byla podobná expozici u subjektů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) poruchou funkce jater.

Na základě modelování a simulačních údajů ze studie u subjektů s poruchou funkce jater se předpokládá, že expozice selexipagu v rovnovážném stavu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) po režimu podávání jednou denně bude přibližně 2krát vyšší, než u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Předpokládá se, že expozice aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu u těchto pacientů při režimu podávání jednou denně bude podobná jako u zdravých subjektů při režimu podávání dvakrát denně. Subjekty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) vykazovaly podobnou predikovanou expozici v rovnovážném stavu jako subjekty se středně těžkou poruchou funkce jater při režimu podávání jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při studiích toxicity opakovaných dávek u hlodavců vyvolal silný pokles krevního tlaku jako důsledek přehnaného farmakologického účinku přechodné klinické projevy a snížení spotřeby krmiva a přírůstků tělesné hmotnosti. U dospělých a mladých psů byly jako hlavní cílové orgány po léčbě selexipagem zjištěna střeva a kosti/kostní dřev. U mladých psů bylo zjištěno zpoždění uzavření femorální a/nebo tibiální epifyzální růstové destičky. Hladina, při které se nepozoruje žádný nežádoucí účinek, nebyla stanovena. U mladých psů byla sporadicky pozorována intususcepce v důsledku účinků na motilitu střev souvisejících s prostacyklinem. Rozmezí bezpečnosti upravené na potenci receptoru IP u aktivního metabolitu bylo 2násobné (založeno na celkové expozici) ve vztahu k terapeutické expozici u lidí. Toto nebylo ve studiích toxicity na myších a potkanech zjištěno. Vzhledem k druhově specifické citlivosti u psů ohledně vzniku intususcepce se toto zjištění nepovažuje za relevantní pro dospělé lidi.

Má se za to, že zvýšená osifikace kostí a související změny v kostní dřevě ve studiích na psech je důsledkem aktivace receptorů EP₄ u psů. Protože lidské receptory EP₄ nejsou selexipagem ani jeho aktivním metabolitem aktivovány, je tento účinek druhově specifický, a proto není pro lidi relevantní.

Selexipag a aktivní metabolit nejsou na základě celkových důkazů z provedených studií genotoxicity genotoxické.

Ve dvouletých studiích karcinogenity vyvolával selexipag zvýšenou incidenci adenomů štítné žlázy u myší a adenomů Leydigových buněk u potkanů. Mechanismus je specifický pro hlodavce. Pouze u potkanů byla po dvou letech léčby zaznamenána tortuozita retinálních arteriol. Z mechanického hlediska se má za to, že je tento účinek vyvolán celoživotní vasodilatací a následnými změnami v oční hemodynamice. Další histopatologické nálezy byly u selexipagu pozorovány pouze při expozicích dostatečně přesahujících maximální expozici u lidí, což ukazuje na malou relevanci pro lidi.

Ve studii fertility provedené na potkanech bylo při expozicích 173násobně přesahujících terapeutické expozice (na základě celkové expozice) pozorováno prodloužení ovulačních cyklů vedoucí k nárůstu počtu dnů do kopulace, hladina při které se nepozoruje žádný účinek byla 30krát vyšší než při terapeutické expozici. Jinak parametry fertility ovlivněny nebyly.

Selexipag nebyl u potkanů ani králíků teratogenní (rozmezí expozice nad terapeutickou expozicí bylo 13násobné u selexipagu a 43násobné u aktivního metabolitu, založeno na celkové expozici). Bezpečnostní rozpětí s ohledem na potenciální účinky na reprodukci související s prostacyklinovým IP receptorem bylo 20 pro fertilitu a 5 u potkanů a 1 u králíků (na základě volné expozice) pro

embryofetální vývoj, při adaptaci na rozdíly v potenci receptorů. Ve studii pre-/postnatálního vývoje u potkanů nevyvolával selexipag žádné účinky na reprodukční funkce matek a potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E421)

Kukuřičný škrob

Částečně substituovaná hyprolosa

Hyprolosa

Magnesium-stearát

Potah tablety

Uptravi 200 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa,

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 400 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 600 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 800 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 1 000 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 1 200 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)
Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk

Uptravi 1 400 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk

Uptravi 1 600 mikrogramů potahovaná tableta

Hypromelosa
Propylenglykol
Oxid titaničitý (E171)
Černý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z polyamidu / hliníku / HDPE / PE s vloženým vysoušedlem / HDPE uzavřený hliníkovou fólií.
Jeden blistr obsahuje 10 potahovaných tablet

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety

Papírové krabičky s 10 nebo 60 potahovanými tabletami. (1 nebo 6 blistrů)
Papírové krabičky se 60 nebo 140 potahovanými tabletami (titrační balení, 6 nebo 14 blistrů).

Uptravi 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1 000 mikrogramů, 1 200 mikrogramů, 1 400 mikrogramů a 1 600 mikrogramů potahované tablety

Papírové krabičky se 60 potahovanými tabletami (6 blistrů).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. května 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 14. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Uptravi na trh v každém členském státě odsouhlasí držitel rozhodnutí o registraci Distribuční plán s národní regulační autoritou.

Distribuční plán má za cíl usnadnit identifikaci předepisujících lékařů, aby jim mohly být zpřístupňovány příslušné informace o bezpečném a účinném používání přípravku Uptravi a poskytovány prostředky pro minimalizaci rizik, zejména pokud jde o potenciální riziko chyby v medikaci. Distribuční plán má zahrnovat tři klíčové principy, které budou zahrnuty v každém systému ve všech členských státech. Jsou to:

- Identifikace a vedení seznamu všech lékařů předepisujících přípravek Uptravi;

- Distribuce souprav všem zjištěným předepisujícím lékařům, aby se minimalizovalo riziko zejména chyb v medikaci;
- Sledování obdržení soupravy předepisujícími lékaři.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všem zdravotnickým pracovníkům, kteří hodlají přípravek Uptravi předepisovat a/nebo vydávat, bude poskytnuta souprava pro předepisujícího obsahující následující:

- Souhrn údajů o přípravku Uptravi;
- Průvodní dopis zdravotnickému pracovníkovi;
- Pokyny pro zdravotnického pracovníka k titraci dávek na laminované kartě formátu A4;
- Průvodce titrací pro pacienta;
- Příbalová informace pro pacienta.

Průvodní dopis zdravotnickému pracovníkovi má vysvětlit, že účelem těchto edukačních materiálů je snížit riziko chyb v medikaci v důsledku dostupnosti více možných sil tablet a dávek, a má poskytnout seznam obsahu soupravy pro předepisujícího.

Pokyny pro zdravotnického pracovníka k titraci dávek na laminované kartě formátu A4 jsou určeny ke snížení rizika chyb v medikaci v důsledku titrační fáze při zahájení léčby přípravkem Uptravi a má obsahovat následující klíčové prvky:

- Koncepti dávkování a titrace;
- Postup k dosažení udržovací dávky (titrační fáze);
- Očekávané nežádoucí reakce v průběhu titrační fáze a způsob jejich zvládnutí;
- Podporu a návod pro zdravotnické pracovníky k jasné komunikaci s pacientem během jeho první návštěvy, jakož i převzetí zodpovědnosti za kontaktování pacienta v průběhu titrační fáze, usnadnění komunikace mezi zdravotnickými pracovníky a pacientem (nutnost kontaktu a naplánování kontaktů prostřednictvím telefonu).

Průvodce titrací pro pacienta, který má být používán zdravotnickými pracovníky při diskusích s pacientem, má obsahovat následující klíčové prvky:

- Laická jazyková verze pokynů pro zdravotnického pracovníka k titraci dávek na laminované kartě formátu A4;
- Deník, který má usnadnit užívání přípravku Uptravi a slouží jako připomínka pro pacienty (např. aby kontaktovali svého lékaře), a je místem pro záznam užívání tablet;
- Informace o bezpečném a účinném užívání přípravku Uptravi v jazyce pro laiky.

Průvodce titrací pro pacienta spolu s příbalovou informací má být poskytnut pacientovi po předvedení. Pacienti obdrží identický průvodce titrací a příbalovou informaci ve svém titračním balení přípravku Uptravi.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**PAPÍROVÁ KRABÍČKA – TITRAČNÍ BALÍČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
selexipagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 200 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Titrační balení

60 potahovaných tablet

140 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a průvodce titrací.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/001
EU/1/15/1083/002
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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Upraví 200 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety
selexipagum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 200 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 400 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 600 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 800 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 000 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 200 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 400 mikrogramů.
Jedna potahovaná tableta obsahuje selexipagum 1 600 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
10 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Uptravi 200 mikrogramů
Uptravi 400 mikrogramů
Uptravi 600 mikrogramů
Uptravi 800 mikrogramů
Uptravi 1 000 mikrogramů

Uptravi 1 200 mikrogramů
Uptravi 1 400 mikrogramů
Uptravi 1 600 mikrogramů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Uptravi 200 mikrogramů tablety
Uptravi 400 mikrogramů tablety
Uptravi 600 mikrogramů tablety
Uptravi 800 mikrogramů tablety
Uptravi 1 000 mikrogramů tablety
Uptravi 1 200 mikrogramů tablety
Uptravi 1 400 mikrogramů tablety
Uptravi 1 600 mikrogramů tablety
selexipagum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag Int

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety
Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety
selexipagum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Uptravi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uptravi užívat
3. Jak se přípravek Uptravi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Uptravi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Uptravi a k čemu se používá

Uptravi je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku selexipag. Působí na krevní cévy podobným způsobem jako přirozená látka prostacyklin, uvolňuje je a rozšiřuje.

Přípravek Uptravi se používá k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů, u kterých není dostatečná léčba jinými typy přípravků na léčbu PAH známými jako antagonisté endothelinového receptoru a inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Přípravek Uptravi může být také používán samostatně, pokud pacient není kandidátem pro tyto přípravky.

PAH je vysoký krevní tlak v cévách, které vedou krev ze srdce do plic (plicní tepny). U lidí s PAH se tyto tepny zužují, takže srdce musí pracovat silněji, aby jimi krev přečerpalo. To může u lidí vyvolávat únavu, točení hlavy, dušnost nebo jiné příznaky.

Tím, že působí podobným způsobem jako přirozená látka prostacyklin, rozšiřuje tento lék plicní tepny a snižuje jejich ztuhnutí. To srdci usnadňuje přečerpávat plicními tepnami krev. Přípravek Uptravi snižuje tlak v plicních arteriích, ulevuje od příznaků PAH a zpomaluje rozvoj onemocnění PAH.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Uptravi užívat

Neužívejte přípravek Uptravi

- jestliže jste alergický(á) na selexipag nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),

- jestliže máte problémy se srdcem, jako je:
 - špatný průtok krve srdečním svalem (těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris); příznaky mohou zahrnovat bolesti na hrudi,
 - infarkt myokardu v posledních 6 měsících,
 - slabé srdce (dekompenzované srdeční selhání), které není pod pečlivým lékařským dohledem,
 - silně nepravidelný tep,
 - porucha srdečních chlopní (vrozená nebo získaná), která způsobuje nedostatečnou práci srdce (nesouvisející s plicní hypertenzí),
- jestliže jste měli mrtvici během posledních 3 měsíců nebo jakoukoliv jinou příhodu, která snižuje přívod krve do mozku (např. tranzitní ischemická ataka),
- jestliže užíváte gemfibrozil (lék používaný ke snížení hladiny tuků [lipidů] v krvi).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Uptravi se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže

- užíváte léky na vysoký krevní tlak,
- máte nízký krevní tlak spojený s příznaky jako je točení hlavy,
- u Vás nedávno došlo k velké ztrátě krve nebo tekutin jako např. při těžkém průjmu nebo zvracení,
- máte problémy se štítnou žlázou,
- máte závažné problémy s ledvinami nebo podstupujete dialýzu,
- máte nebo jste měl(a) problémy vyplývající z nedostatečné funkce jater.

Jestliže zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků nebo se Váš stav změní, **ihned to oznamte svému lékaři**.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším než 18 let, protože přípravek Uptravi nebyl na dětech hodnocen.

Starší pacienti

S přípravkem Uptravi u pacientů starších 75 let jsou jen omezené zkušenosti. Přípravek Uptravi se má u této věkové skupiny používat opatrně.

Další léčivé přípravky a přípravek Uptravi

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Užívání dalších léků může ovlivnit způsob, jakým přípravek Uptravi účinkuje.

Jestliže užíváte některý z následujících léků, poraďte se s lékařem, který Vás na PAH léčí, nebo jeho zdravotní sestrou:

- gemfibrozil (lék používaný ke snížení hladin tuků [lipidů] v krvi),
- klopidogrel (lék používaný k potlačení krevních sraženin při onemocnění srdečních cév),
- deferasirox (lék používaný k odstranění železa z krevního řečiště),
- teriflunomid (lék používaný k léčbě relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy),
- karbamazepin (lék používaný k léčbě některých forem epilepsie, bolesti nervů nebo jako pomoc při kontrole závažných poruch nálady, pokud jiné léky neúčinkují),
- fenytoin (lék používaný k léčbě epilepsie),
- kyselina valproová (lék používaný k léčbě epilepsie),
- probenecid (lék používaný k léčbě dny),
- flukonazol, rifampicin nebo rifapentin (antibiotika používaná k léčbě infekcí).

Těhotenství a kojení

Přípravek Uptravi se v těhotenství a během kojení nedoporučuje. Pokud jste žena, která může mít děti, musíte během užívání přípravku Uptravi používat účinnou antikoncepční metodu. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Uptravi může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou bolesti hlavy a nízký krevní tlak (viz bod 4), které mohou mít vliv na schopnost řídit; zhoršit schopnosti řídit mohou také příznaky Vaší nemoci.

3. Jak se přípravek Uptravi užívá

Přípravek Uptravi smí předepisovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud máte pochybnosti nebo pokud máte nějaké otázky, poraďte se se svým lékařem.

Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři, protože Váš lékař Vám možná doporučí změnu dávky přípravku Uptravi.

Pokud užíváte jiné léky, sdělte to svému lékaři, protože Váš lékař Vám možná doporučí, abyste užíval(a) přípravek Uptravi pouze jednou denně.

Pokud máte slabý zrak nebo trpíte nějakým typem slepoty, vyžádejte si pomoc další osoby při užívání přípravku Uptravi během období titrace (proces postupného zvyšování Vaší dávky).

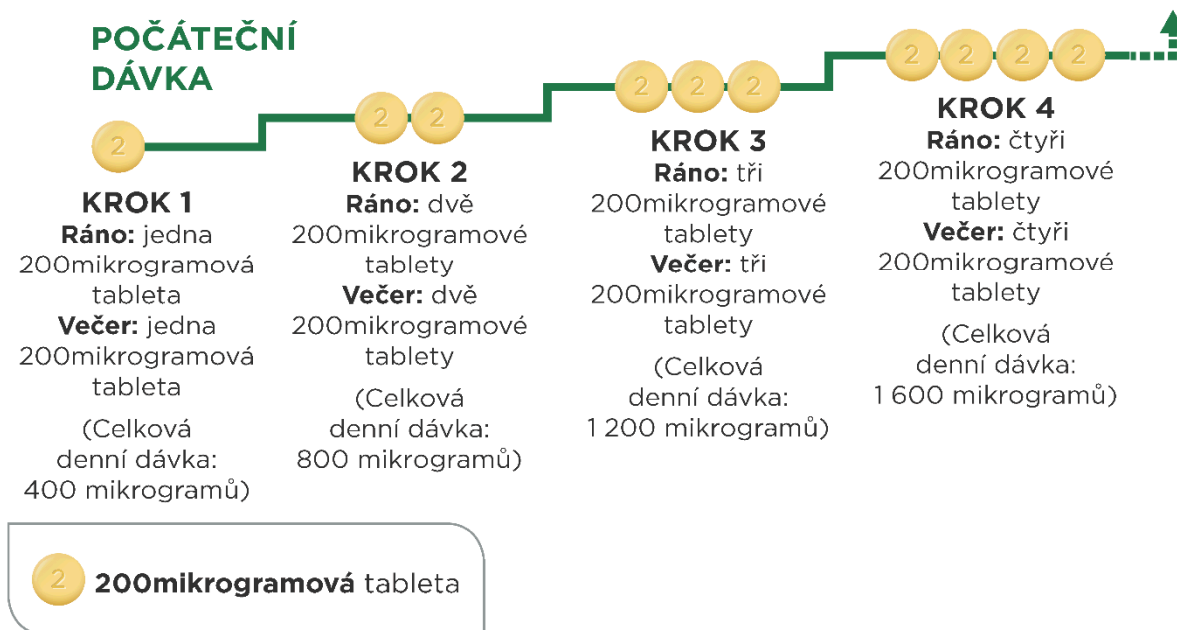
Zjišťování dávky, která je pro Vás vhodná

Na začátku léčby budete užívat nejnižší dávku. Ta činí jednu 200mikrogramovou tabletu **ráno a další 200mikrogramovou tabletu večer, s odstupem asi 12 hodin**. Doporučuje se zahajovat léčbu večer. Váš lékař Vám dá pokyn, že máte dávku postupně zvyšovat. Tento postup se nazývá titrace. Umožní tělu si na nový lék zvyknout. Cílem titrace je dosažení nejvhodnější dávky. Tou bude nejvyšší dávka, kterou budete moci snášet, která může dosáhnout maximální dávky 1 600 mikrogramů ráno a večer.

První balení tablet, které dostanete, bude obsahovat světle žluté 200mikrogramové tablety. Váš lékař Vám dá pokyn, abyste dávky zvyšoval(a) postupně, obvykle každý týden, nicméně interval mezi zvýšeními dávky může být delší.

Při každém kroku přidáte jednu 200mikrogramovou tabletu k ranní dávce a další 200mikrogramovou tabletu k večerní dávce. **První zvýšenou dávku se doporučuje užít večer**. Níže uvedený diagram znázorňuje počet tablet, které se během prvních 4 kroků mají užít **každé ráno a každý večer**.

Jeden dávkovací krok trvá přibližně 1 týden

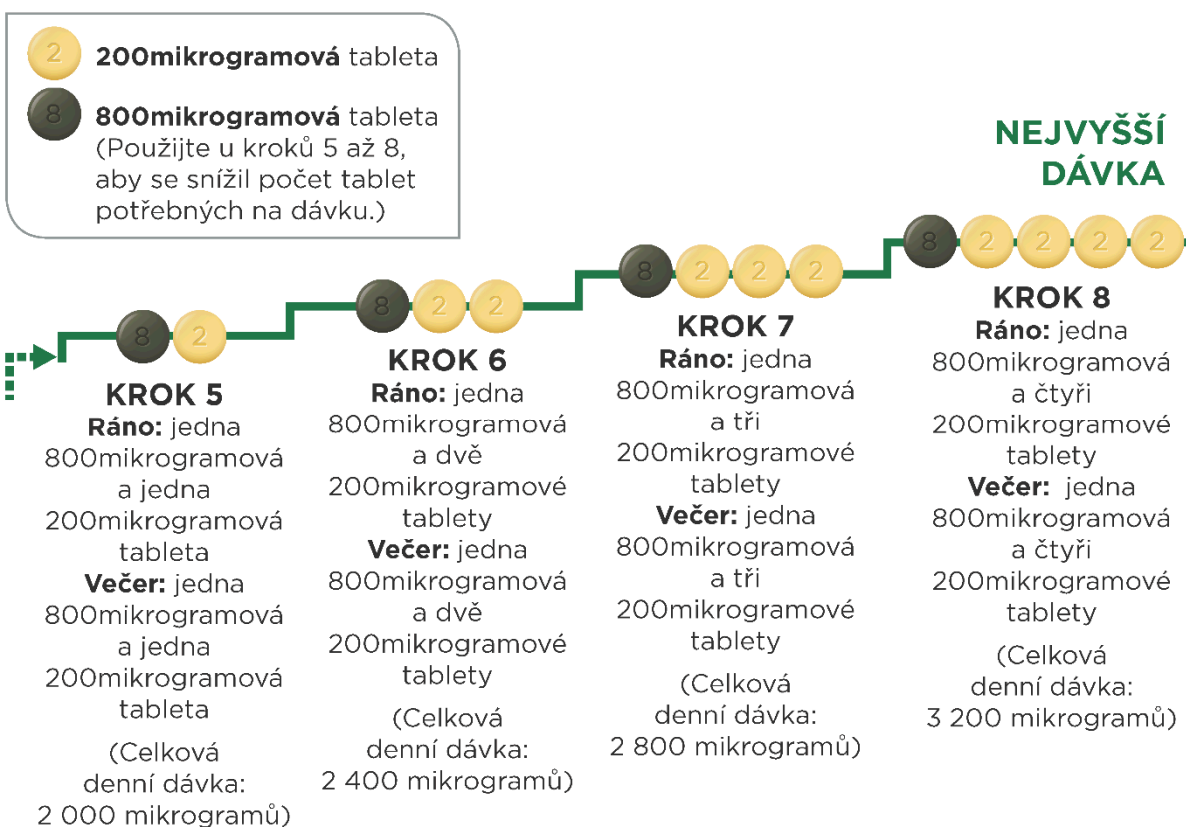


Pokud Vám lékař řekne, že máte dávku zvyšovat dále, přidáte při každém dalším kroku jednu 200mikrogramovou tabletu k ranní dávce a jednu 200mikrogramovou tabletu k večerní dávce. Doporučuje se první zvýšenou dávku užít večer.

Pokud Vám lékař dá pokyn k dalšímu zvyšování dávky a k postoupení ke kroku 5, lze to provést užitím jedné zelené 800mikrogramové tablety a jedné světle žluté 200mikrogramové tablety ráno a jedné 800mikrogramové tablety a jedné 200mikrogramové tablety večer.

Maximální dávka přípravku Upravi je 1 600 mikrogramů ráno a 1 600 mikrogramů večer. Ne každý pacient však této dávky dosáhne, protože různí pacienti vyžadují různé dávky.

Diagram níže znázorňuje počet tablet, které máte užít **každé ráno** a **každý večer** při každém kroku, počínaje krokem 5.



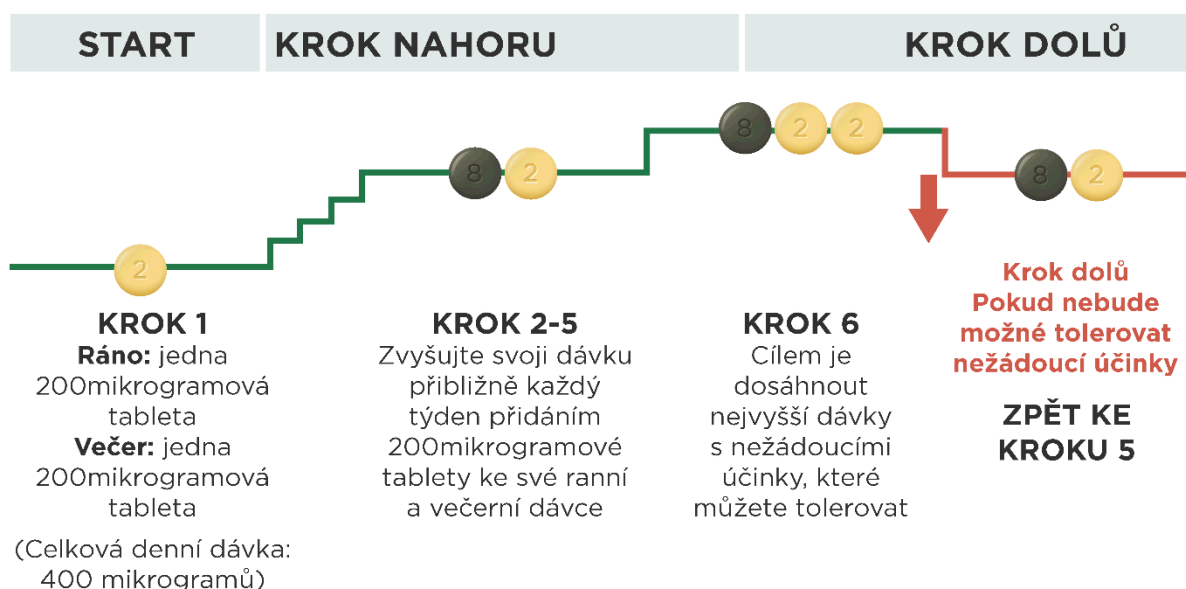
Dostanete titrační balíček, který obsahuje průvodce titrací a příbalovou informaci. Průvodce titrací uvádí informace o postupu titrace a umožní Vám zaznamenávat si počet tablet, které budete každý den užívat.

Nezapomeňte si do titračního deníku zapsat počet tablet, které každý den užijete. Titrační kroky obvykle trvají přibližně 1 týden. Pokud Vám dá lékař pokyn, abyste každý titrační krok podloužil(a) na dobu delší než 1 týden, jsou v deníku další stránky, které Vám umožní titraci zaznamenávat. **Nezapomeňte se s lékařem, který Vás na PAH léčí, nebo s jeho zdravotní sestrou, během titrace pravidelně radit.**

Přechod na nižší dávku kvůli nežádoucím účinkům

Během titrace se mohou u Vás objevit nežádoucí účinky, jako je bolest hlavy, průjem, pocit na zvracení (nauzea), nevolnost (zvracení), bolest čelisti, bolest svalů, bolest nohou, bolest kloubů nebo zrudnutí v obličeji (viz bod 4). Pokud je pro Vás těžké tyto nežádoucí účinky snášet, poraďte se se svým lékařem, jak je zvládnout nebo léčit. Jsou k dispozici způsoby léčby, které mohou pomoci tyto nežádoucí účinky zmírnit. Například léky proti bolesti, jako je paracetamol, Vám mohou ulevit od bolesti, včetně bolesti hlavy.

Pokud nežádoucí účinky nelze léčit nebo pokud se postupně při dávce, kterou užíváte, nezlepšují, může Váš lékař dávku upravit snížením počtu 200mikrogramových světle žlutých tablet, které užíváte, o jednu ráno a o jednu večer. Dále uvedený diagram znázorňuje přechod na nižší dávku. K tomuto kroku přistupte jedině, pokud Vám k tomu dal pokyn Váš lékař.



Pokud jsou Vaše nežádoucí účinky po snížení dávky zvládnutelné, může Váš lékař rozhodnout, že u této dávky zůstanete. Další informace naleznete v bodě Udržovací dávka uvedeném dále.

Udržovací dávka

Nejvyšší dávka, kterou můžete během titrace snést, se stane Vaší udržovací dávkou. Udržovací dávka je dávka, kterou máte dál pravidelně užívat.

Váš lékař Vám bude jako udržovací dávku předepisovat tabletu o vhodné síle. **To Vám umožní užívat místo několika tablet v jedné dávce pouze jednu tabletu ráno a jednu večer.**

Úplný popis tablet přípravku Uptravi, včetně barev a značení, naleznete v bodě 6 této příbalové informace.

V průběhu času může Váš lékař udržovací dávku podle potřeby upravit.

Pokud Vás kdykoli při užívání stejné dávky po dlouhou dobu postihnou nežádoucí účinky, které nebudete moci snášet nebo nežádoucí účinky, které budou mít vliv na Vaše normální denní činnosti, obraťte se na svého lékaře, protože může být potřeba snížit dávku. Lékař Vám pak může předepsat slabší tablety. Nezapomeňte zlikvidovat nepoužité tablety (viz bod 5).

Přípravek Uptravi užívejte jednou ráno a jednou večer, s odstupem přibližně 12 hodin.

Tablety užívejte s jídlem, protože to může vést k lepší snášenlivosti přípravku. Potah tablety poskytuje ochranu. Tablety polykejte celé a zapíjejte je sklenicí vody. Tablety nerozdělujte, nedrťte a nežvýkejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Uptravi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než máte, požádejte lékaře o radu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Uptravi

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Uptravi užít, dávku užíjte ihned, jakmile si vzpomenete, poté pokračujte v užívání tablet v obvyklou dobu. Pokud již téměř nastal čas užít další dávku (6 hodin do další dávky), opomenutou dávku vynechte a pokračujte v užívání přípravku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Uptravi

Náhlé ukončení léčby přípravkem Uptravi může mít za následek zhoršení příznaků. Přípravek Uptravi nepřestávejte užívat, dokud Vám k tomu nedá pokyn Váš lékař. Váš lékař Vám může poradit, abyste před úplným ukončením léčby dávku postupně snižoval(a).

Pokud z jakéhokoli důvodu přestanete užívat přípravek Uptravi po více než 3 po sobě následující dny (pokud vynecháte 3 ranní a 3 večerní dávky neboli 6 nebo více dávek v řadě), **ihned se obraťte na svého lékaře, protože může být potřeba dávku upravit, aby se zabránilo nežádoucím účinkům.** Váš lékař může rozhodnout, že se léčba obnoví s nižší dávkou, která se bude postupně zvyšovat na předchozí udržovací dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky Vás mohou postihnout nejen během titračního období, kdy se dávka zvyšuje, ale i později, až budete užívat stejnou dávku po dlouhou dobu.

Pokud Vás postihne některý z těchto nežádoucích účinků: bolest hlavy, průjem, pocit na zvracení (nauzea), nevolnost (zvracení), bolest čelistí, bolest svalů, bolest nohou, bolest kloubů nebo zarudnutí v obličeji, které nemůžete snášet nebo které nelze léčit, musíte se obrátit na svého lékaře, protože dávka, kterou užíváte, může být příliš vysoká a může být potřeba ji snížit.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Bolest hlavy
- Zarudnutí (zarudnutí obličeje)
- Pocit na zvracení a zvracení (pocit nevolnosti a nevolnost)
- Průjem
- Bolest čelistí, bolest svalů, bolest kloubů, bolest nohou
- Nazofaryngitida (ucpaný nos)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Anémie (nízký počet červených krvinek)
- Hyperthyroidismus (nadměrně aktivní štítná žláza)
- Snížení chuti k jídlu
- Snížení tělesné hmotnosti
- Hypotenze (nízký krevní tlak)
- Bolest žaludku, včetně poruch trávení
- Bolest
- Změny výsledků některých krevních testů, včetně krevního obrazu nebo testů funkce štítné žlázy
- Vyrážky, včetně kopřivky, mohou vyvolat pálivé nebo píchavé pocity a zarudnutí kůže

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zrychlený srdeční tep

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.** Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Uptravi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Žádné zvláštní podmínky pro likvidaci.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Uptravi obsahuje

Léčivou látkou je selexipagum.

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 200 mikrogramů

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 400 mikrogramů

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 600 mikrogramů

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 800 mikrogramů

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 1 000 mikrogramů

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 1 200 mikrogramů

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 1 400 mikrogramů

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety obsahuje selexipagum 1 600 mikrogramů

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

Mannitol (E421)

Kukuřičný škrob

Částečně substituovaná hyprolosa

Hyprolosa

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Propylenglykol

Oxid titaničitý (E171)

Oxidy železitý (E172)

Karnaubský vosk

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety obsahuje žlutý oxid železitý (E172).

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety obsahuje červený oxid železitý (E172).

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety obsahuje červený oxid železitý a černý oxid železitý (E172).

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety obsahuje žlutý oxid železitý a černý oxid železitý (E172).

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety obsahuje červený oxid železitý a žlutý oxid železitý (E172).

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety obsahuje černý oxid železitý a červený oxid železitý (E172).

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety obsahuje žlutý oxid železitý (E172).

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety obsahuje černý oxid železitý, červený oxid železitý a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Uptravi vypadá a co obsahuje toto balení

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety: kulaté, světle žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “2”.

Uptravi 400 mikrogramů potahované tablety: kulaté, červené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “4”.

Uptravi 600 mikrogramů potahované tablety: kulaté, světle fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “6”.

Uptravi 800 mikrogramů potahované tablety: kulaté, zelené, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “8”.

Uptravi 1 000 mikrogramů potahované tablety: kulaté, oranžové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “10”.

Uptravi 1 200 mikrogramů potahované tablety: kulaté, tmavě fialové, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “12”.

Uptravi 1 400 mikrogramů potahované tablety: kulaté, tmavě žluté, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “14”.

Uptravi 1 600 mikrogramů potahované tablety: kulaté, hnědé, potahované tablety na jedné straně s vyraženým “16”.

Uptravi 200 mikrogramů potahované tablety se dodává blistrech po 10 nebo 60 tabletách a po 60 nebo 140 tabletách (titrační balení).

Uptravi 400 mikrogramů, 600 mikrogramů, 800 mikrogramů, 1 000 mikrogramů, 1 200 mikrogramů, 1 400 mikrogramů a 1 600 mikrogramů potahované tablety se dodává v blistrech po 60 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách

Evropské agentury pro léčivé přípravky:

<http://www.ema.europa.eu>.

PRŮVODCE TITRACÍ – TITRAČNÍ BALÍČEK

Strana 1

Uptravi potahované tablety
selexipag

Průvodce titrací

Zahájení léčby přípravkem Uptravi

Před zahájením léčby si prosím přečtěte doprovodnou příbalovou informaci pro pacienty. Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři, protože Váš lékař Vám možná doporučí změnu dávky přípravku Uptravi. Pokud užíváte jiné léky, sdělte to svému lékaři, protože Váš lékař Vám možná doporučí, abyste užíval(a) přípravek Uptravi pouze jednou denně.

Strana 2

Obsah

Jak máte užívat přípravek Uptravi?4
Jak máte zvyšovat dávku?6
Jaké jsou kroky?8
Kdy máte přejít na nižší dávku?10
Přechod na nižší dávku.....12

Strana 3

Když se dostanete na udržovací dávku14
Jestliže zapomenete užít přípravek Uptravi.....16
Jestliže přestanete užívat přípravek Uptravi.....17
Titrační deník18

Strana 4

Jak máte užívat přípravek Uptravi?

Uptravi je léčivý přípravek, který se užívá každé ráno a večer k léčbě plicní arteriální hypertenze, rovněž nazývané PAH.

Zahajovací dávka přípravku Uptravi je 200 mikrogramů **jednou ráno a jednou večer**. První dávka přípravku Uptravi se má užít večer. Každou dávku musíte zapít sklenicí vody, přičemž je lepší tabletu užít při jídle.

Strana 5

Léčba přípravkem Uptravi probíhá ve dvou fázích:

Titrace

Během několika prvních týdnů se budete ve spolupráci s Vaším lékařem snažit najít pro Vás vhodnou dávku přípravku Uptravi. Váš lékař může rozhodnout, že přejdete od zahajovací dávky přípravku Uptravi na vyšší dávku. Váš lékař může rozhodnout, že přejdete na nižší dávku. Tento postup se nazývá titrace. Umožní tělu postupně si na lék zvyknout.

Udržovací fáze

Jakmile lékař nalezne dávku, která je pro Vás vhodná, budete tuto dávku užívat pravidelně. Nazývá se udržovací dávka.

Jak máte zvyšovat dávku?

Léčbu zahájíte dávkou 200 mikrogramů ráno a večer a po dohodě s lékařem nebo zdravotní sestrou přejdete na další dávku. Zvýšená dávka se má poprvé užít večer. Každý krok obvykle trvá přibližně 1 týden. Nalezení pro Vás vhodné dávky může trvat několik týdnů.

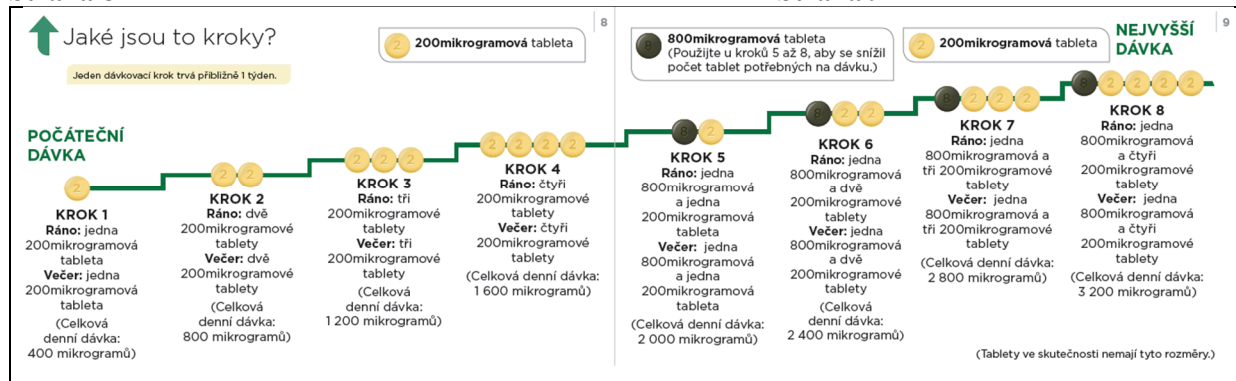
Cílem je dosáhnout dávky, která je pro léčbu nejvhodnější.

Tato dávka bude Vaší udržovací dávkou.

Každý pacient s PAH je jiný. **Ne každý bude mít stejnou udržovací dávku.**

Někteří pacienti mohou jako svou udržovací dávku užívat dávku 200 mikrogramů ráno a večer, zatímco jiní dosáhnou nejvyšší dávky 1 600 mikrogramů ráno a večer.

Další mohou dosáhnout udržovací dávky někde mezi tím. Důležité je, abyste dosáhl(a) pro Vás nejvhodnější dávky.

**↓ Kdy máte přejít na nižší dávku?**

Jako u všech léků, mohou se u Vás při zvyšování dávky přípravku Uptravi vyskytnout nežádoucí účinky.

Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

K dispozici je dostupná terapie, která může pomoci ulevit od těchto nežádoucích účinků.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob), které se u Vás mohou při užívání přípravku Uptravi vyskytnout, jsou:

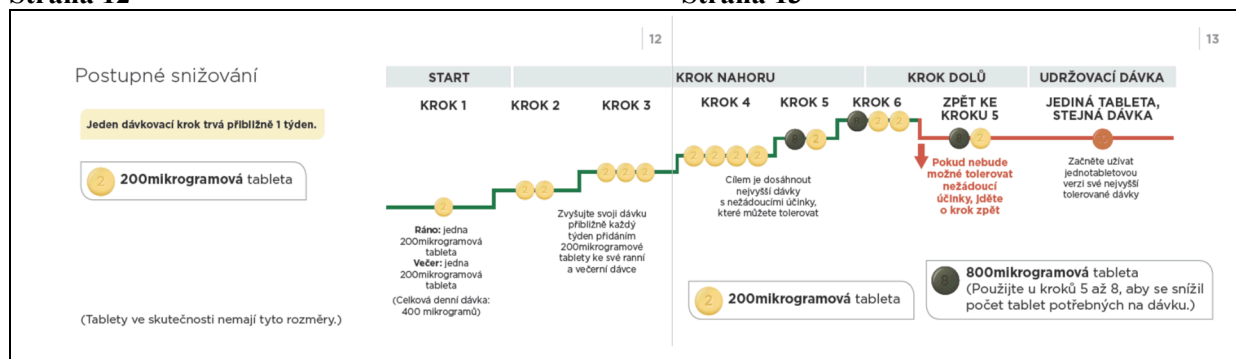
- bolest hlavy • průjem • pocit na zvracení • zvracení • bolest čelisti • bolest svalů • bolest nohou • bolest kloubů • zarudnutí v obličejí

Úplný seznam nežádoucích účinků naleznete v příbalové informaci.

Pokud nežádoucí účinky nemůžete snášet, i když se je lékař nebo zdravotní sestra pokusili léčit, mohou Vám doporučit přejít na nižší dávku.

Pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra doporučí přejít na nižší dávku, musíte ráno i večer užít o jednu 200mikrogramovou tabletu méně.

Přejít na nižší dávku smíte pouze po poradě s lékařem, který léčí Vaši PAH, nebo jeho zdravotní sestrou. Tento postup snižování dávky Vám pomůže najít dávku, která je pro Vás vhodná, a která se rovněž nazývá udržovací dávka.



Kdy se dostanete na udržovací dávku

Nejvyšší dávka, kterou budete moci snášet během titrace, bude Vaší **udržovací dávkou**. Udržovací dávka je dávka, kterou máte dál pravidelně užívat. Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou jako udržovací dávku předepisovat ekvivalentní sílu v jedné tabletě. **To Vám umožní užívat místo několika tablet v jedné dávce pouze jednu tabletu ráno a jednu večer.**

Například pokud během titrace byla nejvyšší tolerovaná dávka 1 200 mikrogramů jednou ráno a jednou večer:



V průběhu času může Váš lékař nebo zdravotní sestra udržovací dávku podle potřeby upravit.

Jestliže zapomenete užít přípravek Uptravi

Pokud zapomenete užít dávku, užijte ji jakmile si vzpomenete, poté tablety užívejte v obvyklý čas. Pokud do další dávky zbývá 6 hodin nebo méně, zapomenutou dávku vynechte a lék dál užívejte v obvyklý čas.
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže přestanete užívat přípravek Uptravi

Přípravek Uptravi nepřestávejte užívat, dokud Vám k tomu nedá pokyn Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pokud z jakéhokoli důvodu přestanete užívat přípravek Uptravi po více než 3 po sobě následující dny (pokud vynecháte 6 dávek v řadě), **obraťte se ihned na lékaře, který Vás na PAH léčí, nebo jeho zdravotní sestru, protože může být potřeba dávku upravit, aby se zamezilo vzniku nežádoucích účinků.**

Váš lékař nebo zdravotní sestra může určit, abyste léčbu obnovil(a) na nižší dávce a tu postupně zvyšoval(a) na předchozí udržovací dávku.

Titrační deník

Přečtěte si, prosím, pečlivě pokyny uvedené v příbalové informaci.

Následující stránky deníku Vám pomohou sledovat počet tablet, které máte během titrace užívat ráno a večer.

Použijte je k zápisování počtu tablet, které ráno a večer užíváte.

Každý krok obvykle trvá 1 týden, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra nedá jiný pokyn. Pokud u Vás titrační kroky trvají déle než 1 týden, jsou zde další stránky deníku k jejich zapisování.



Ke sledování průběhu prvních týdnů léčby (kroky 1-4), kdy užíváte pouze 200mikrogramové tablety, použijte strany 20 až 27.



Pokud jsou Vám předepisovány jak 200mikrogramové, tak 800mikrogramové tablety, použijte strany 30 až 37 (kroky 5-8).

Nezapomeňte se s lékařem, který Vás na PAH léčí, nebo jeho zdravotní sestrou pravidelně radit.

Zapište si pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry:

Telefon a e-mail do ordinace lékaře:

Telefon na lékárníka:

Poznámky:

<p>TYDEN č. 1</p> <p>Každý den zapište, kolik tablet užijete ráno a večer. Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.</p> <p>Datum: _____</p> <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">☀ Ráno</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Večer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p>První podání přípravku Upravil by mělo proběhnout večer</p>	☀ Ráno	200 mikrogramů	0	#	#	#	#	#	#	#	🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>TYDEN č. 20</p> <p>Zapište počet týdnů léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.</p> <p>Datum: _____</p> <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">☀ Ráno</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Večer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p>První podání zvýšené dávky přípravku Upravil by mělo proběhnout večer</p>	☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
☀ Ráno	200 mikrogramů	0	#	#	#	#	#	#	#																																
🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																
☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																
🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																

<p>TYDEN č. 22</p> <p>Zapište počet týdnů léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.</p> <p>Datum: _____</p> <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">☀ Ráno</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Večer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table>	☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	<p>TYDEN č. 23</p> <p>Zapište počet týdnů léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.</p> <p>Datum: _____</p> <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">☀ Ráno</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">🌙 Večer</td> <td style="text-align: center;">200 mikrogramů</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> <td style="text-align: center;">#</td> </tr> </table> <p>Přeskočte na stranu 28, pokud Vám lékař předepíše 800mikrogramové tablety</p>	☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																
🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																
☀ Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																
🌙 Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#																																

Strana 24

TÝDEN C. #	24	TÝDEN C. #	25																
Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne <u>DD/MM/RR</u> jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.		Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne <u>DD/MM/RR</u> jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.																	
Datum: _____		Datum: _____																	
☀ Ráno	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	☀ Ráno	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
☾ Večer	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	☾ Večer	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
Přeskočte na stranu 28, pokud Vám lékař předepíše 800mikrogramové tablety										Přeskočte na stranu 28, pokud Vám lékař předepíše 800mikrogramové tablety									

Strana 25

Strana 26

TÝDEN C. #	26	TÝDEN C. #	27																
Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne <u>DD/MM/RR</u> jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.		Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu. Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer. Dne <u>DD/MM/RR</u> jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.																	
Datum: _____		Datum: _____																	
☀ Ráno	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	☀ Ráno	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
☾ Večer	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#	☾ Večer	☺ 200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#	#
Přeskočte na stranu 28, pokud Vám lékař předepíše 800mikrogramové tablety										Přeskočte na stranu 28, pokud Vám lékař předepíše 800mikrogramové tablety									

Strana 27

Strana 28

Následující stránky deníku použijte, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra předepíše vedle 200mikrogramových tablet i 800mikrogramové tablety.

Na stránkách deníku si zaškrťávejte, že jste k předepsanému počtu 200mikrogramových tablet každý den ráno a večer užil(a) **jednu** 800mikrogramovou tabletu.



Strana 29

Nezapomeňte se s lékařem, který Vás na PAH léčí, nebo jeho zdravotní sestrou pravidelně radit.

Zapište si pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry:

Telefon a e-mail do ordinace lékaře:

Telefon na lékárníka:

Poznámky:

Strana 30

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 31

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 32

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 33

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 34

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 35

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 36

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 37

TÝDEN #

Zapište počet týdenní léčby v horním levém rohu.
Každý den zapište do políček uvedených níže, kolik tablet jste užil/a ráno a večer.
Dne DD/MM/RR jsem hovořil/a se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Datum: _____

Ráno	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1
Večer	200 mikrogramů	#	#	#	#	#	#	#
	800 mikrogramů	1	1	1	1	1	1	1

Strana 38

Poznámky

Strana 39

--	--