ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane
Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 200 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 400 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 600 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 800 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1000 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1200 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1400 mikrogramów seleksypagu.

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Jedna tabletka powlekana zawiera 1600 mikrogramów seleksypagu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane, o średnicy 3,0 mm, z oznakowaniem „1” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnożółte tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „2” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 400 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, czerwone tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „4” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 600 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „6” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 800 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, zielone tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „8” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, pomarańczowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „10” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, ciemnofioletowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „12” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, ciemnożółte tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „14” wytłoczonym po jednej stronie.

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Okrągłe, brązowe tabletki powlekane, o średnicy 7,3 mm, z oznakowaniem „16” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Uptravi jest wskazany do stosowania w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) u pacjentów dorosłych z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, w terapii skojarzonej u pacjentów, u których występują objawy niepoddające się leczeniu antagonistami receptorów endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonists*, ERA) i (lub) inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania u nich tych leków.

Wykazano skuteczność w populacji z TNP, w tym TNP idiopatycznym i dziedzicznym, TNP związanym z chorobami tkanki łącznej oraz TNP związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie wleczeniu TNP.

Dawkowanie

Indywidualne dobieranie dawki
U każdego pacjenta należy indywidualnie dobrać dawkę do największej tolerowanej dawki, która może wynosić od 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę do 1600 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę (indywidualna dawka podtrzymująca).

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 mikrogramów podawana dwa razy na dobę, w odstępie około 12 godzin. Dawka jest zwiększana w przyrostach o 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę, zwykle w odstępach tygodniowych. Na początku leczenia i przy każdym zwiększeniu dawki zaleca się przyjmowanie pierwszej dawki wieczorem. Podczas zwiększania dawki mogą wystąpić niektóre działania niepożądane, odzwierciedlające mechanizm działania seleksypagu (takie jak ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienie twarzy). Zwykle są one przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe (patrz punkt 4.8). Jednak, jeśli dawka pacjenta została zwiększona do dawki, której pacjent nie toleruje, dawkę należy zmniejszyć do poprzedniej tolerowanej dawki.

U pacjentów, u których ograniczenie zwiększania dawki było spowodowane innymi przyczynami niż wystąpienie reakcji niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania seleksypagu, można rozważyć podjęcie drugiej próby zwiększania dawki do największej dawki indywidualnie tolerowanej aż do maksymalnej dawki 1600 mikrogramów dwa razy na dobę.

Indywidualna dawka podtrzymująca
Należy utrzymać największą tolerowaną dawkę stosowaną w okresie dobierania dawki. Jeśli w miarę upływu czasu leczenie przestaje być tolerowane przez pacjenta, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego i (lub) zmniejszenie dawki do poprzedniej tolerowanej dawki.

Przerwanie leczenia i odstawienie produktu leczniczego
Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie przyjmować pominiętej dawki, jeśli kolejna planowa dawka ma być przyjęta w ciągu 6 godzin.

Jeśli pominięto przyjmowanie dawki przez 3 dni lub dłużej, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Uptravi w mniejszej dawce, a następnie ją zwiększyć.

Istnieje ograniczone doświadczenie w zakresie nagłego przerwania przyjmowania seleksypagu u pacjentów z TNP. Nie obserwowano ostrego efektu „z odbicia”.

Niemniej, jeśli zostanie podjęta decyzja o przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego Uptravi, należy to robić stopniowo podczas wprowadzania alternatywnego produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki przy jednoczesnym podawaniu umiarkowanych inhibitorów CYP2C8
W przypadku jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 (np. klopidogrelu, deferazyroksu i teryflunomidu) należy zmniejszyć całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi do połowy podając połowę każdej dawki dwa razy na dobę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Uptravi raz na dobę może być kontynuowane do osiągnięcia połowy dawki dobowej u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawek) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki. Jeśli leczenie określoną dawką nie jest

tolerowane, należy rozważyć leczenie objawowe i (lub) zmniejszenie dawki do kolejnej niższej dawki. Po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania umiarkowanego inhibitora CYP2C8 należy odpowiednio zwiększyć całkowitą dawkę dobową produktu Uptravi. Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 1600 mikrogramów dwa razy na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Uptravi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
Produktu Uptravi nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha; patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha), dawka początkowa w terapii powinna wynosić 100 mikrogramów dwa razy na dobę, i powinna być zwiększana w tygodniowych odstępach o 100 mikrogramów dwa razy na dobę aż do wystąpienia działań niepożądanych, odzwierciedlających mechanizm działania seleksypagu, które nie mogą być tolerowane lub ograniczone za pomocą leczenia. U tych pacjentów dawka maksymalna wynosi 800 mikrogramów podawana dwa razy na dobę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Uptravi raz na dobę może być kontynuowane do osiągnięcia połowy dawki dobowej u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawek) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa A w skali Child-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie jest konieczna zmiana dawki początkowej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) <30 ml/min/1,73 m^2); dobieranie dawki należy u tych pacjentów przeprowadzać ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności seleksypagu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Obecnie dostępne dane okresowe opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania. Nie zaleca się stosowania seleksypagu u dzieci i młodzieży.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności seleksypagu u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko wgłobienia. Kliniczne znaczenie tych informacji nie jest znane (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie rano i wieczorem. Aby poprawić tolerancję, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Uptravi z pokarmem, a pierwszą zwiększoną dawkę na początku każdej fazy przyjmowania większej dawki, należy przyjąć wieczorem.

Tabletki powlekane należy połykać, popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić ani kruszyć, ponieważ otoczka tabletki chroni substancję czynną przed światłem.

Pacjentom z zaburzeniami wzroku lub niewidomym należy polecić zapewnienie pomocy innej osoby podczas przyjmowania produktu leczniczego Uptravi podczas okresu dobierania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa.
- Zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Niewyrównana niewydolność krążenia, jeśli pacjent nie jest pod ścisłą obserwacją lekarza.
- Ciężkie arytmie.
- Zdarzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijający napad niedokrwienny, udar) w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności serca niezwiązanymi z nadciśnieniem płucnym.
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozylu; patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie

Seleksypag ma własności rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować zmniejszenie ciśnienia krwi. Przed przepisaniem produktu leczniczego Uptravi, lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia krwionośne może wywierać niekorzystny wpływ u pacjentów z określonymi współistniejącymi chorobami (np. pacjenci przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, bardzo dużym zwężeniem drogi odpływu lewej komory lub dysfunkcją autonomiczną) (patrz punkt 4.8).

Nadczynność tarczycy

Obserwowano nadczynność tarczycy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Uptravi. Zaleca się przeprowadzanie badań czynnościowych tarczycy jako wskazanie kliniczne w przypadku obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.8).

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) pacjentom z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania produktu leczniczego Uptravi chorym z TNP, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Jeśli zostanie to potwierdzone, należy przerwać leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Doświadczenie kliniczne w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Uptravi (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w zakresie stosowania seleksypagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha), dlatego nie należy stosować tej terapii u tych pacjentów. Ekspozycja na seleksypag i jego czynne metabolity jest zwiększona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha; patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2). Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Uptravi u pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2), dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Uptravi u tych pacjentów.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas stosowania seleksypagu kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie seleksypagu

Seleksypag jest hydrolizowany do czynnego metabolitu przez karboksyloesterazy (patrz punkt 5.2). Zarówno seleksypag, jak i jego czynny metabolit podlegają metabolizmowi utleniającemu głównie przez CYP2C8 i, w mniejszym stopniu, przez CYP3A4. Glukuronidacja czynnego metabolitu jest katalizowana przez UGT1A3 i UGT2B7. Seleksypag i jego czynny metabolit są substratami OATP1B1 i OATP1B3. Seleksypag jest słabym substratem pompy wypływu P-gp. Czynny metabolit jest słabym substratem białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Farmakokinetyka seleksypagu i jego czynnego metabolitu nie ulega zmianie pod wpływem warfaryny.

Inhibitory CYP2C8
W obecności podawanego dwa razy na dobę gemfibrozylu w dawce 600 mg, silnego inhibitora CYP2C8, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit, główny czynnik skuteczności, wzrastała w przybliżeniu 11-krotnie. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Uptravi z silnymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozylem) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Uptravi z klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg lub dawka podtrzymująca 75 mg raz na dobę), umiarkowanym inhibitorem CYP2C8, nie miało istotnego wpływu na ekspozycję na seleksypag, lecz zwiększało ekspozycję na aktywny metabolit ok. 2,2 i 2,7 razy, po podaniu odpowiednio dawki nasycającej i podtrzymującej. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C8 (np. klopidogrel, deferazyroks, teryflunomid) całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi należy zmniejszyć poprzez zmniejszenie każdej dawki o połowę. Alternatywnie, dawkowanie produktu leczniczego Uptravi raz na dobę w celu osiągnięcia połowy dawki dobowej może być kontynuowane u pacjentów już dobrze kontrolowanych za pomocą schematu dawkowania raz na dobę lub może zostać zastosowane u pacjentów, dla których nie jest dostępna odpowiednia moc dawki (dawek) pozwalająca na dawkowanie dwa razy na dobę z połową dawki.W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania umiarkowanego inhibitora CYP2C8 należy odpowiednio zwiększyć całkowitą dawkę dobową produktu leczniczego Uptravi. Nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 1600 mikrogramów dwa razy na dobę. (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP2C8
W obecności podawanej raz na dobę ryfampicyny w dawce 600 mg, induktora CYP2C8 (i enzymów UGT), ekspozycja na seleksypag pozostawała niezmieniona, natomiast ekspozycja na czynny metabolit zmniejszała się o 50%. Może być wymagana modyfikacja dawki seleksypagu w przypadku jednoczesnego podawania induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenytoiny).

Inhibitory UGT1A3 i UGT2B7
Nie badano wpływu silnych inhibitorów UGT1A3 i UGT2B7 (kwas walproinowy, probenecyd i flukonazol) na ekspozycję na seleksypag i jego czynne metabolity. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania tych produktów leczniczych jednocześnie z produktem leczniczym Uptravi. Nie można wykluczyć potencjalnych interakcji farmakokinetycznych z silnymi inhibitorami UGT1A3 i UGT2B7.

Inhibitory i leki indukujące CYP3A4
W obecności podawanego dwa razy na dobę 400 mg/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora CYP3A4, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała nie zmieniona. Biorąc pod uwagę 37-krotnie większą moc czynnego metabolitu, to działanie nie ma znaczenia klinicznego. Zważywszy, że silny inhibitor CYP3A4 nie wpłynął na farmakokinetykę czynnego metabolitu, wskazując tym samym, że szlak CYP3A4 nie ma znaczenia w jego eliminacji, zatem nie należy spodziewać się wpływu leków indukujących CYP3A4 na farmakokinetykę czynnego metabolitu.

Specjalne terapie stosowane w leczeniu TNP
W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, stosowanie seleksypagu w skojarzeniu zarówno z ERA, jak i inhibitorem PDE-5 powodowało zmniejszenie o 30% ekspozycji na czynny metabolit.

Inhibitory transporterów (lopinawir/rytonawir)
W obecności podawanego dwa razy na dobę 400 mg/100 mg lopinawiru/rytonawiru, silnego inhibitora OATP (OATP1B1 i OATP1B3) i P-gp, ekspozycja na seleksypag wzrastała w przybliżeniu 2-krotnie, natomiast ekspozycja na czynny metabolit seleksypagu pozostawała nie zmieniona. Biorąc pod uwagę, że działanie farmakologiczne jest powodowane głównie przez czynny metabolit, to działanie nie ma znaczenia klinicznego.

Wpływ seleksypagu na działanie innych produktów leczniczych

Seleksypag i jego czynny metabolit nie hamują ani nie indukują enzymów cytochromu P450 i białek transportowych w stężeniach klinicznie istotnych.

Leki przeciwzakrzepowe lub inhibitory agregacji płytek
Seleksypag jest inhibitorem agregacji płytek *in vitro*. W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, w tym u pacjentów otrzymujących seleksypag z lekami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny) lub inhibitorami agregacji płytek. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników seleksypag (400 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę) nie zmieniał ekspozycji na S-warfarynę (substratu CYP2C9) lub R-warfarynę (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 20 mg. Seleksypag nie wpływał na działanie farmakodynamiczne warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalised Ratio*, INR).

Midazolam
W stanie stacjonarnym po zwiększeniu dawki seleksypagu do 1600 mikrogramów dwa razy na dobę nie zaobserwowano klinicznie istotnej zmiany w ekspozycji na midazolam, wrażliwy substrat jelitowy i wątrobowy CYP3A4 lub jego metabolit, 1-hydroksymidazolam. Nie jest konieczne dostosowanie dawki przy jednoczesnym podawaniu seleksypagu i substratów CYP3A4.

Hormonalne środki antykoncepcyjne
Nie prowadzono specyficznych badań interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi. Ponieważ seleksypag nie wywierał wpływu na ekspozycję R-warfaryny i midazolamu (substraty CYP3A4) ani na S-warfaryny (substrat CYP2C9), nie przewiduje się zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania seleksypagu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu seleksypag u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Seleksypag i jego główny metabolit, w przypadku gatunków zwierząt badanych podczas badań szkodliwego wpływu na rozród, wykazywały od 20 do 80-krotnie mniejsze potencjalne działanie na receptor prostacykliny (IP) *in vitro* w porównaniu do ludzi. Dlatego też marginesy bezpieczeństwa dla potencjalnych działań przebiegających za pośrednictwem receptorów IP na układ rozrodczy są odpowiednio mniejsze w porównaniu do działań niezwiązanych z IP (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu Uptravi w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy seleksypag lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów seleksypag i jego metabolity przenikają do mleka samic (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować produktu Uptravi podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych. Podczas badań u szczurów seleksypag w dużych dawkach powodował przemijające zaburzenia cykli estralnych, które nie wpływały na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie dla ludzi nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Uptravi wywiera niewielki wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas rozważania zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy uwzględnić jego stan kliniczny i profil reakcji na seleksypag (na przykład bóle głowy, niedociśnienie, patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą ból głowy, biegunka, nudności i wymioty, ból szczęki, ból mięśni, ból w kończynach, ból stawów i nagłe zaczerwienienia twarzy. Te reakcje występują częściej podczas fazy dobierania dawki. Większość tych działań niepożądanych ma łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Bezpieczeństwo stosowania seleksypagu oceniano w długoterminowym badaniu 3. fazy, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzonym u 1 156 dorosłych pacjentów z objawowym TNP (badanie GRIPHON). W przypadku pacjentów otrzymujących seleksypag średni czas trwania leczenia wynosił 76,4 tygodnia (mediana 70,7 tygodnia) w porównaniu do 71,2 tygodnia (mediana 63,7 tygodnia) w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ekspozycja na seleksypag wynosiła maksymalnie 4,2 roku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uzyskane z zasadniczego badania klinicznego GRIPHON oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu podano w tabeli poniżej.
Działania niepożądane uporządkowano wg częstości występowania zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) oraz malejącą ciężkością. Częstości zdefiniowano: bardzo

często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość* Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	
Zaburzenia endokrynologiczne		Nadczynność tarczycy* Zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszone łaknienie Zmniejszenie masy ciała	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*		
Zaburzenia serca			Tachykardia zatokowa*
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy*	Niedociśnienie*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (pochodzenia nie zakaźnego)	Niedrożność nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka* Wymioty* Nudności*	Ból brzucha Dyspepsja*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Pokrzywka Rumień Obrzęk naczynioruchowy†	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęk* Ból mięśni* Ból stawów* Ból w kończynach*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból	

* Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

† Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego, który może wystąpić nawet po 30 dniach terapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania farmakologiczne związane z dobieraniem dawki i leczeniem podtrzymującym
Działania niepożądane związane z mechanizmem działania seleksypagu obserwuje się często, szczególnie w trakcie fazy dobierania indywidualnej dawki. Tabelaryczne zestawienie działań podano poniżej:

Reakcje niepożądane podobne do tych po zastosowaniu prostacyklin	Dobieranie dawki		Leczenie podtrzymujące	
	Seleksypag	Placebo	Seleksypag	Placebo
Ból głowy	64%	28%	40%	20%
Biegunka	36%	12%	30%	13%
Nudności	29%	13%	20%	10%
Ból w szczęce	26%	4%	21%	4%

Ból mięśni	15%	5%	9%	3%
Ból w kończynach	14%	5%	13%	6%
Wymioty	14%	4%	8%	6%
Nagłe zaczerwienienie twarzy	11%	4%	10%	3%
Ból stawów	7%	5%	9%	5%

Te działania są zwykle przemijające i można je ograniczyć stosując leczenie objawowe. 7,5 % pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag przerwało leczenie w związku z tymi działaniami niepożądanymi. Przybliżony odsetek reakcji niepożądanych, które były ciężkie wynosił 2,3% w grupie otrzymującej seleksypag i 0,5% w grupie placebo. W praktyce klinicznej obserwowano, że objawy ze strony przewodu pokarmowego można łagodzić lekami przeciwbiegunkowymi, przeciwwymiotnymi
i przeciw nudnościom i (lub) lekami łagodzącymi zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Działania niepożądane związane z bólem często leczono lekami przeciwbólowymi (np. paracetamol).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, średnie bezwzględne zmiany stężenia hemoglobiny podczas regularnych wizyt porównywane do pomiaru początkowego wynosiły od –0,34 do –0,02 g/dl w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do od –0,05 do 0,25 g/dl w grupie placebo. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny w odniesieniu do pomiaru początkowego do poniżej 10 g/dl obserwowano u 8,6% pacjentów leczonych seleksypagiem i u 5,0% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu 3. fazy z kontrolą placebo, u pacjentów z nowo rozpoznanym TNP, średnie bezwzględne zmiany stężenia hemoglobiny podczas regularnych wizyt w porównaniu z wartością wyjściową wynosiły od -1,77 do -1,26 g/dl w grupie stosującej terapię trójskładnikową (seleksypag, macytentan, tadalafil) w porównaniu z -1,61 do -1,28 g/dl w grupie stosującej terapię dwuskładnikową (placebo, macytentan i tadalafil). Spadek stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej odnotowano u 19,0% pacjentów w grupie stosującej terapię trójskładnikową i u 14,5% w grupie stosującej terapię dwuskładnikową. Niedokrwistość występowała bardzo często (13,4%) w grupie stosującej terapię trójskładnikową w porównaniu z często występującą (8,3%) w grupie stosującej terapię dwuskładnikową.

Badania czynnościowe tarczycy
W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, nadczynność tarczycy obserwowano u 1,6% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do braku przypadków w grupie placebo (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie (maksymalnie do –0,3 MU/l od mediany pomiaru początkowego wynoszącej 2,5 MU/l) w zakresie mediany hormonu tyreotropowego obserwowano podczas większości wizyt u pacjentów z grupy seleksypagu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo obserwowano niewielką zmianę w zakresie mediany wartości. W żadnej z grup nie obserwowano średnich zmian w zakresie trójjodotyroniny lub tyroksyny.

Zwiększenie częstości akcji serca
W badaniu 3. fazy, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym u pacjentów z TNP, obserwowano przemijające zwiększenie średniej częstości akcji serca o 3–4 uderzenia w okresie 2-4 godzin po podaniu dawki. Badania EKG wykazały tachykardię zatokową u 11,3% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu do 8,8% w grupie placebo (patrz punkt 5.1).

Niedociśnienie
W badaniu kontrolowanym placebo 3. fazy u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, niedociśnienie tętnicze wystąpiło u 5,8% pacjentów z grupy seleksypagu w porównaniu z 3,8% w grupie placebo. Średnie bezwzględne zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego krwi podczas regularnych wizyt, w porównaniu do wartości wyjściowej, wahały się od -2,0 do -1,5 mmHg w grupie seleksypagu w porównaniu do -1,3 do 0,0 mmHg w grupie placebo, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wahało się od -1,6 do -0,1 mmHg w grupie seleksypagu w porównaniu do -1,1 do 0,3 mmHg

w grupie placebo. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mmHg odnotowano u 9,7% pacjentów w grupie seleksypagu, w porównaniu z 6,7% w grupie placebo.

Dyspepsja
W badaniu 3. fazy z kontrolą placebo u pacjentów z nowo rozpoznanym TNP dyspepsja występowała bardzo często (16,8%) u pacjentów otrzymujących terapię trójskładnikową (seleksypag, macytentan, tadalafil) w porównaniu z często występującą (8,3%) u pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (placebo, macytentan i tadalafil).

Bezpieczeństwo długoterminowe
Spośród 1156 pacjentów, którzy wzięli udział w głównym badaniu, 709 pacjentów weszło do długoterminowego otwartego badania rozszerzonego (330 pacjentów, którzy kontynuowali stosowanie seleksypagu z badania GRIPHON oraz 379 pacjentów, którzy otrzymywali w badaniu GRIPHON placebo i przeszli do stosowania seleksypagu). Długoterminowa obserwacja pacjentów leczonych seleksypagiem przez średni czas leczenia wynoszący 30,5 miesiąca i maksymalnie do 103 miesięcy, wykazała profil bezpieczeństwa podobny do obserwowanego w głównym badaniu klinicznym, opisanym powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania u osób dorosłych, maksymalnie do 3 200 mikrogramów. Jedynymi zgłaszanymi następstwami były łagodne, przemijające nudności. W przypadku przedawkowania należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczna, ponieważ seleksypag i jego czynny metabolit w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC27

Mechanizm działania

Seleksypag jest selektywnym agonistą receptora IP różniącym się od prostacykliny i jej analogów. Seleksypag jest hydrolizowany przez karboksyloesterazy, przekształcając się do swojego czynnego metabolitu, który działa około 37-krotnie silniej niż seleksypag. Seleksypag i jego czynny metabolit są agonistami o wysokim powinowactwie i dużej wybiórczości do receptora IP w porównaniu do innych receptorów prostanoidów (EP_1–EP_4, DP, FP i TP). Wybiórczość wobec EP_1, EP_3, FP i TP ma znaczenie, ponieważ są to dobrze opisane receptory skurczowe w przewodzie pokarmowym

i naczyniach krwionośnych. Wybiórczość względem EP_2, EP_4 i DP_1 ma znaczenie, ponieważ te receptory pośredniczą w działaniu hamującym na układ odpornościowy.

Stymulacja receptora IP przez seleksypag i czynny metabolit prowadzi do działania rozszerzającego naczynia krwionośne oraz do działania przeciwproliferacyjnego i przeciwzwłóknieniowego. Seleksypag zapobiega remodelingowi serca i płuc w szczurzym modelu TNP i powoduje proporcjonalne zmniejszenie ciśnienia płucnego i obwodowego, wskazując, że rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych odzwierciedla skuteczność farmakodynamiczną w płucach. Seleksypag nie powoduje odczulania receptorów IP w warunkach *in vitro* ani tachyfilaksji w modelach szczurzych.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca
W dokładnym badaniu odstępu QT u zdrowych dorosłych ochotników, wielokrotne podawanie dawek 800 i 1600 mikrogramów seleksypagu dwa razy na dobę nie wykazało wpływu na repolaryzację (odstęp QT_c) ani przewodnictwo (odstępy PR i QRS), natomiast wykazywało łagodne działanie przyspieszające częstość akcji serca (skorygowane dla placebo, dostosowane do pomiaru początkowego zwiększenie częstości akcji serca osiągało 6–7 uderzeń/min po 1,5 do 3 godzin po podaniu 800 mikrogramów seleksypagu i 9–10 uderzeń/min w tych samych punktach czasowych po podaniu 1600 mikrogramów seleksypagu).

Czynniki krzepnięcia
W badaniach 1. i 2. fazy obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia czynnika von Willebranda (vWF) w osoczu po podaniu seleksypagu. Jednak wartości stężenia vWF utrzymywały się powyżej dolnej granicy prawidłowego zakresu.

Hemodynamika płuc
Badanie kliniczne 2. fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniało hemodynamiczne zmienne po 17 tygodniach leczenia u dorosłych pacjentów z TNP z klasą czynnościową II–III według klasyfikacji WHO, którzy jednocześnie otrzymywali ERA i (lub) inhibitory PDE-5. U pacjentów, którym dobierano wielkość dawki seleksypagu do dawki indywidualnie tolerowanej (200 mikrogramów dwa razy na dobę, zwiększano maksymalnie do 800 mikrogramów dwa razy na dobę; N = 33) osiągnięto statystycznie znamienne średnie zmniejszenie oporu naczyń płucnych o 30,3% (95% przedział ufności [CI]: −44,7%, −12,2%; p = 0,0045) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego (średni efekt leczenia) o 0,48 l/min/m^2(95% CI: 0,13, 0,83) w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo (N = 10).

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z TNP (GRIPHON)
Wpływ seleksypagu na progresję TNP wykazano w wieloośrodkowym, długoterminowym, prowadzonym metodą zdarzeniową, badaniu fazy 3. (GRIPHON) (maksymalny czas ekspozycji wynoszący około 4,2 roku), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w grupach równoległych, z udziałem 1156 pacjentów z objawowym TNP (z klasą czynnościową I–IV w skali WHO). Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej placebo (N = 582) lub seleksypag (N = 574) dwa razy na dobę. Dawkę zwiększano w tygodniowych odstępach o 200 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę w celu określenia indywidualnej dawki podtrzymującej (200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę).

Głównym punktem końcowym był czas do pierwszego pojawienia się zdarzenia zachorowania lub zgonu do zakończenia leczenia, określony jako złożony punkt końcowy zgonu (z wszystkich przyczyn); lub hospitalizacja w związku z TNP; lub progresja TNP powodująca konieczność przeszczepu płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej; lub rozpoczęcie leczenia pozajelitowego prostanoidami lub długotrwałej tlenoterapii; lub inne zdarzenia związane z progresją choroby (pacjenci z klasą czynnościową II lub III w skali WHO na początku badania) potwierdzone w 6-minutowym teście chodu (6MWD) w porównaniu do pomiaru początkowego (≥15%)

i pogorszenie klasy czynnościowej w skali WHO lub (pacjenci z klasą czynnościową III lub IV w skali WHO na początku badania) potwierdzone skróceniem dystansu w 6MWD w porównaniu do pomiaru początkowego (≥15%) oraz potrzebą rozpoczęcia dodatkowej swoistej terapii TNP.

Wszystkie zdarzenia zostały potwierdzone przez niezależną komisję orzekającą, przy zaślepieniu przydzielenia pacjentów do grup leczenia.

Średnia wieku wynosiła 48,1 lat (zakres wieku 18–80 lat), a większość pacjentów należała do rasy białej (65,0%) i była płci żeńskiej (79,8%). 17,9% pacjentów było w wieku ≥65 lat, a 1,1% ≥75 lat. Około 1%, 46%, 53% i 1% pacjentów było, odpowiednio, z I, II, III i IV klasą czynnościową w skali WHO na początku badania.

Idiopatyczne lub dziedziczne TNP stanowiło najczęściej występującą etiologię w populacji badania (58%), a kolejną przyczyną TNP były zaburzenia tkanki łącznej (29%), TNP związane ze skorygowaną wrodzoną prostą wadą serca (10%) oraz TNP wynikające z innych przyczyn (narkotyki i toksyny [2%] i HIV [1%]).

Na początku badania większość pacjentów włączonych do badania (80%) było leczonych stabilna dawką leku stosowanego w leczeniu TNP, ERA (15%) lub inhibitorem PDE-5 (32%) lub ERA i inhibitorem PDE-5 (33%) w skojarzeniu.

Łączna mediana czasu trwania leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 63,7 tygodnia w grupie otrzymującej placebo oraz 70,7 tygodnia w grupie seleksypagu. 23% pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag osiągnęło dawkę podtrzymującą w zakresie 200–400 mikrogramów, 31% osiągnęło dawkę w zakresie 600–1000 mikrogramów, a 43% osiągnęło dawkę w zakresie 1200-1600 mikrogramów.

Leczenie seleksypagiem w dawce 200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie o 40% (współczynnik ryzyka [HR] 0,60; 99% CI: 0,46, 0,78; jednostronna wartość p w teście log-rank <0,0001) występowania zdarzeń zachorowania lub zgonu do 7 dni po podaniu ostatniej dawki w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (Rys. 1). Korzystne działanie seleksypagu wynikało głównie ze zmniejszenia konieczności hospitalizacji pacjentów w związku z TNP oraz zmniejszenia innych zdarzeń związanych z progresją choroby (Tabela 1).

Rys. 1 Wykres Kaplana-Meiera dla szacowanego pierwszego zdarzenia zachorowania-zgonu

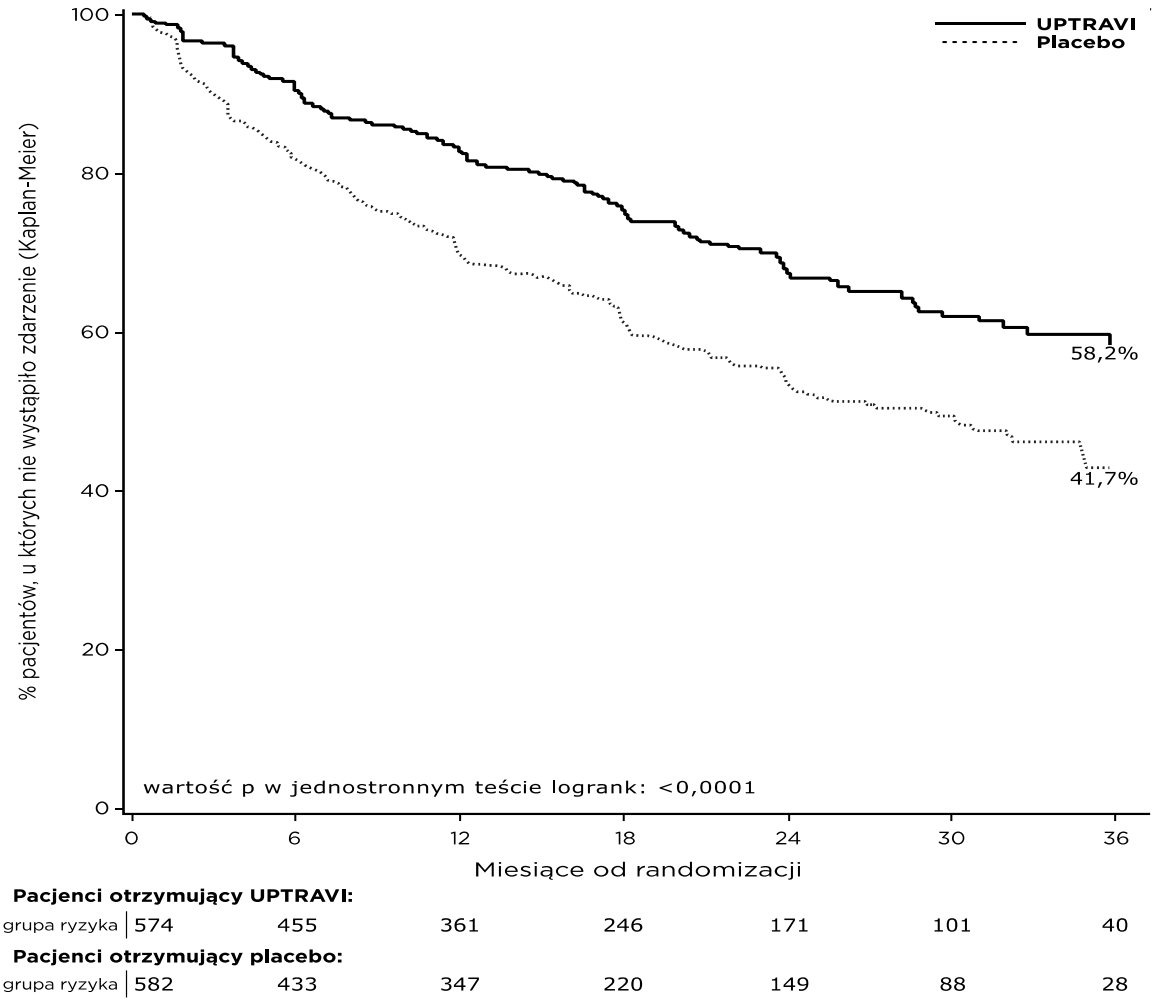


Tabela 1 Podsumowanie wyników zdarzeń

	Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia		Porównanie leczenia: seleksypag w porównaniu do placebo			
Punkty końcowe i statystyka	**Placebo (N=582)**	**Seleksypag (N=574)**	**Zmniejszenie ryzyka bezwzględnego**	**Zmniejszenie ryzyka względnego (99% CI)**	**HR (99% CI)**	**wartość p**
Zdarzenie zachorowania-zgonu[a]	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Hospitalizacja w związku z TNP [b] n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Progresja choroby [b] n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001

iv./sc. **Rozpoczęcie leczenia prostanoidami lub tlenoterapią** [b c] **n (%)**	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (–90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Zgon do zakończenia leczenia + 7 dni[d] **n (%)**	37 (6,4%)	46 (8,0%)	–1,7%	–17% (–107%; 34%)	1,17 (0,66, 2,07)	0,77
Zgon do zamknięcia badania [d] **n (%)**	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (–39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

CI = przedział ufności; EOT = zakończenie leczenia; HR = współczynnik ryzyka; *iv*. = dożylnie; TNP = tętnicze nadciśnienie płucne; *sc*. = podskórnie.

[a] % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach = 100 × (1 – ocena Kaplana-Meiera); współczynnik ryzyka z modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa; jednostronna wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji

[b] % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w ramach głównego punktu końcowego do EOT + 7 dni; ocena współczynnika ryzyka obliczona za pomocą metody Aalen-Johansena; dwustronna wartość p w teście Gray'a

[c] Obejmuje „konieczność przeszczepu płuc lub balonowej septostomii przedsionkowej" (1 pacjent leczony seleksypagiem i 2 pacjentów otrzymujących placebo)

[d] % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie do EOT +7 dni lub do zamknięcia badania; współczynnik ryzyka z modelu ryzyka proporcjonalnego Coxa; jednostronna wartość p w teście log-rank bez stratyfikacji

Liczbowy wzrost zgonów do zakończenia leczenia +7 dni, ale nie do zakończenia badania, badano dodatkowo za pomocą modeli matematycznych, wykazując, że brak równowagi w zakresie zgonów jest zgodny z założeniem neutralnego wpływu na śmiertelność w wyniku TNP i zmniejszenia zdarzeń bez skutku śmiertelnego.

Jak wykazał współczynnik ryzyka dla trzech wstępnie określonych kategorii (0,60 dla 200-400 mikrogramów dwa razy na dobę, 0,53 dla 600–1000 mikrogramów dwa razy na dobę i 0,64 dla 1200–1600 mikrogramów dwa razy na dobę), obserwowany wpływ seleksypagu, w porównaniu do placebo, na główny punkt końcowy był spójny w zakresie indywidualnie osiągniętej wielkości dawki podtrzymującej, i było to zgodne z łącznym wynikiem leczenia (0,60).

Skuteczność kliniczna seleksypagu w zakresie głównego punktu końcowego była zgodna we wszystkich podgrupach według wieku, płci, rasy, etiologii choroby, regionu geograficznego, klasy czynnościowej w skali WHO i zastosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z ERA lub inhibitorem PDE-5 lub w trójlekowej terapii skojarzonej z ERA i inhibitorem PDE-5.

Czas do zgonu związanego z TNP lub hospitalizacji w związku z TNP oceniano jako dodatkowy punkt końcowy. Ryzyko zdarzenia dla tego punktu końcowego było zmniejszone o 30% u pacjentów otrzymujących seleksypag w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (HR 0,70, 99 % CI: 0,50, 0,98; wartość p jednostronnego testu log-rank = 0,0031). Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach wynosiły, odpowiednio, 28,9% w grupie otrzymującej seleksypag i 41,3% w grupie placebo, przy zmniejszeniu ryzyka bezwzględnego o 12,4%.

Liczba pacjentów, u których wystąpiły jako pierwsze zdarzenie zgon w związku z TNP lub hospitalizacja w związku z TNP do zakończenia leczenia wynosiła 102 (17,8%) w grupie otrzymującej seleksypag i 137 (23,5%) w grupie placebo. Zgon w związku z TNP, jako składnik punktu końcowego, obserwowano u 16 (2,8%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 14 (2,4%) pacjentów w grupie placebo. Hospitalizację w związku z TNP obserwowano u 86 (15,0%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 123 (21,1%) pacjentów w grupie placebo. Seleksypag zmniejszał, w porównaniu do placebo, ryzyko hospitalizacji w związku z TNP jako pierwszego zdarzenia leczenia (HR 0,67, 99% CI: 0,46, 0,98; wartość p jednostronnego testu log-rank = 0,04).

Łączna liczba zgonów, niezależnie od przyczyn, do zamknięcia badania wyniosła 100 (17,4%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i 105 (18,0%) w grupie placebo (HR 0,97, 99% CI: 0,68, 1,39). Liczba zgonów z powodu TNP do zamknięcia badania wyniosła 70 (12,2%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i 83 (14,3%) w grupie placebo.

Punkty końcowe dotyczące objawów
Wydolność wysiłkową oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Średnia testu 6MWD w pomiarze początkowym wynosiła 376 m (zakres: 90–482 m) i 369 m (zakres: 50–515 m) odpowiednio u pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u pacjentów otrzymujących placebo. W wyniku leczenia seleksypagiem mediana wpływu na wykonanie testu 6MWD, skorygowana dla placebo, wynosiła 12 m w czasie najmniejszego stężenia leku (tj. około 12 godzin po podaniu dawki leku) po 26 tygodniach leczenia (99% CI: 1, 24 m; jednostronna wartość p w teście = 0,0027). U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie swoistego leczenia w związku z TNP, zmierzony wpływ leczenia, skorygowany dla placebo wynosił 34 m w czasie najmniejszego stężenia leku (99% CI: 10, 63 m).

Jakość życia oceniano w podgrupie pacjentów podczas badania GRIPHON przy użyciu kwestionariusza *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR). Po 26 tygodniach leczenia nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia w porównaniu do pomiaru początkowego.

Długoterminowe dane w TNP
Pacjenci włączeni do głównego badania (GRIPHON) zostali dopuszczeni do długoterminowego, otwartego badania rozszerzonego. Łącznie 574 pacjentów było leczonych seleksypagiem w badaniu GRIPHON; spośród nich 330 pacjentów kontynuowało leczenie seleksypagiem w otwartym badaniu rozszerzonym. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,5 roku, a mediana ekspozycji na seleksypag – 3 lata. W trakcie obserwacji dodano do seleksypagu co najmniej jeden inny produkt leczniczy na TNP u 28,4% pacjentów. Jednak, większość ekspozycji na leczenie (86,3%) u wszystkich 574 pacjentów została skumulowana bez dodawania nowych produktów leczniczych na TNP. Oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia tych 574 pacjentów w całym badaniu GRIPHON i długoterminowym badaniu rozszerzonym w okresie 1, 2, 5 i 7 lat wynosiły odpowiednio 92%, 85%, 71% i 63%. Przeżywalność po 1, 2, 5 i 7 latach u 273 pacjentów z WHO FC II na początku głównego badania wynosiła odpowiednio 97%, 91%, 80% i 70%, a u 294 pacjentów z WHO FC III na początku badania wynosiła odpowiednio 88%, 80%, 62% i 56%. Biorąc pod uwagę, że dodatkowe leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego zostało rozpoczęte u niewielkiego odsetka pacjentów i że w badaniu rozszerzonym nie było grupy kontrolnej, nie można potwierdzić na podstawie tych danych korzyści dla przeżycia, wynikających z zastosowania seleksypagu.

Wstępne trójskładnikowe leczenie skojarzone seleksypagiem, macytentanem i tadalafilem u pacjentów z nowo rozpoznanym TNP
W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, 247 nowo zdiagnozowanych pacjentów z TNP poddano randomizacji w celu oceny działania terapeutycznego wstępnej trójskładnikowej terapii (seleksypag, macytentan i tadalafil) (N = 123) w porównaniu z wstępną dwuskładnikową terapią (placebo, macytentan i tadalafil) (N = 124).
Pierwszorzędowy punkt końcowy, zmiana naczyniowego oporu płucnego (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) w tygodniu 26., nie wykazał statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami, wykazując jednocześnie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w obu grupach leczenia (względne zmniejszenie o 54% w grupie wstępnej terapii trójskładnikowej i o 52% w grupie wstępnej terapii dwuskładnikowej).
W ciągu mediany czasu obserwacji wynoszącej 2 lata, zmarło 4 (3,4%) pacjentów w grupie stosującej terapię trójskładnikową i 12 (9,4%) pacjentów w grupie stosującej terapię dwuskładnikową.

Dzieci i młodzież

Tymczasowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z TNP (badanie SALTO)

Skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży w wieku od ≥2 do <18 lat z TNP oceniano w sposób opisowy w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy 3. (SALTO). Łącznie 138 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej seleksypag (N = 69) lub placebo (N = 69) dwa razy na dobę. Dawki seleksypagu, wynoszące 100, 150 lub 200 mikrogramów, zwiększano do 800, 1200 lub 1600 mikrogramów dwa razy na dobę, w zależności od masy ciała i tolerancji (patrz punkt 5.2). Analizę pośrednią przeprowadzono, gdy 92 pacjentów osiągnęło 24 tygodnie leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas do pierwszej progresji choroby, potwierdzonej przez Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. *Clinical Events Committee*, CEC) do 7 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leczenia. Drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe obejmowały bezpieczeństwo i tolerancję, zmianę parametrów 6MWD, WHO FC i N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP), echokardiografię, aktywność fizyczną i ocenę jakości życia.

Ogółem, mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50 tygodni, a u około 50% pacjentów leczenie trwało 12 miesięcy. Większość pacjentów miała idiopatyczne TNP (55,8%), otrzymywała terapię skojarzoną (74,6%) i należała do grupy WHO FC II (76,8%). Średnia wieku wynosiła 11,8 lat (zakres 3-18 lat).

Przypadki progresji choroby, potwierdzone przez CEC, zgłoszono u 16 (23,2%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag i u 11 (15,9%) pacjentów w grupie placebo.

Charakter zgłaszanych zdarzeń niepożądanych był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa seleksypagu (charakteryzującym się głównie działaniami niepożądanymi związanymi z prostacykliną; patrz punkt 4.8) oraz z oczekiwanymi zdarzeniami w populacji pacjentów z TNP, w tym zdarzeniami niepożądanymi związanymi z progresją TNP. W okresie dostosowywania dawki, działania niepożądane w postaci wymiotów były zgłaszane z większą częstością (19 [27,5%] w grupie otrzymującej seleksypag i 5 [7,2%] w grupie placebo) w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.8). Progresja TNP była najczęściej zgłaszanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym u 8 (11,6%) pacjentów w grupie otrzymującej seleksypag w porównaniu z 4 (5,8%) w grupie placebo. Całkowita liczba zgonów ze wszystkich przyczyn wyniosła 7 (10,1%) w grupie leczonej seleksypagiem i 5 (7,2%) w grupie placebo, z czego 5 (7,2%) i 3 (4,3%) wystąpiły, odpowiednio, podczas leczenia seleksypagiem i placebo. Wszystkie zgony, z wyjątkiem jednego, były związane z TNP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę seleksypagu i jego czynnego metabolitu badano głównie u zdrowych ochotników. Farmakokinetyka seleksypagu i jego czynnego metabolitu, zarówno po podaniu pojedynczej, jak i wielokrotnej dawki, była proporcjonalna do wielkości pojedynczej dawki wynoszącej 800 mikrogramów i wielokrotnych dawek do 1800 mikrogramów podawanych dwa razy na dobę. Po podaniu wielokrotnym stan stacjonarny seleksypagu i jego czynnego metabolitu osiągano w ciągu 3 dni. Po podaniu wielokrotnym nie występowała kumulacja leku w osoczu ani związku macierzystego, ani czynnego metabolitu.

U zdrowych osób, międzyosobnicze zróżnicowanie w zakresie ekspozycji (pola pod krzywą stężenia zależnego od czasu dawkowania) w stanie stacjonarnym wynosiło 43% i 39%, odpowiednio, w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu. Wewnątrzosobnicze zróżnicowanie w zakresie ekspozycji wynosiło, odpowiednio, 24% i 19% w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu.

Ekspozycja w przypadku seleksypagu i czynnego metabolitu w stanie stacjonarnym u pacjentów z TNP i u zdrowych ochotników była podobna. Na farmakokinetykę seleksypagu i czynnego metabolitu u pacjentów z TNP nie miało wpływu nasilenie choroby ani nie zmieniało się ono wraz z upływem czasu.

Wchłanianie

Seleksypag ulega szybkiemu wchłanianiu i hydrolizie do czynnego metabolitu za pośrednictwem karboksyloesteraz.

Maksymalne obserwowane stężenia seleksypagu i jego czynnego metabolitu w osoczu były osiągane, odpowiednio, w ciągu 1–3 godzin i 3–4 godzin.

Bezwzględna biodostępność seleksypagu u ludzi wynosi w przybliżeniu 49%. Prawdopodobnie wynika to z efektu pierwszego przejścia seleksypagu, ponieważ stężenia czynnego metabolitu w osoczu są podobne po podaniu takiej samej dawki doustnie, jak i dożylnie.

W obecności pokarmu ekspozycja na seleksypag po podaniu pojedynczej dawki 400 mikrogramów była zwiększona o 10 % u pacjentów rasy białej i zmniejszona o 15% u Japończyków, natomiast ekspozycja na czynny metabolit była zmniejszona o 27% (pacjenci rasy białej) i o 12% (Japończycy). Większa liczba pacjentów zgłaszała występowanie działań niepożądanych po przyjęciu leku na czczo niż po przyjęciu wraz z posiłkiem.

Dystrybucja

Seleksypag i jego czynny metabolit ulegają w znacznym stopniu wiązaniu z białkami osocza (łącznie w około 99% i w jednakowym zakresie z albuminą i kwaśną alfa-1 glikoproteiną). Objętość dystrybucji seleksypagu w stanie stacjonarnym wynosi 11,7 l.

Metabolizm

Seleksypag ulega szybkiemu wchłanianiu i hydrolizie do czynnego metabolitu w wątrobie i jelitach za pośrednictwem karboksyloesteraz. Metabolizm utleniający głównie za pośrednictwem CYP2C8 i w mniejszym stopniu za pośrednictwem CYP3A4 prowadzi do powstania hydroksylowanych i dealkilowanych produktów. UGT1A3 i UGT2B7 uczestniczą w glukuronidacji czynnego metabolitu. Oprócz czynnego metabolitu, żaden z metabolitów krążących w ludzkim osoczu nie przekracza 3% łącznej ilości materiału związanego z podanym lekiem. Zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z TNP, po podaniu doustnym, ekspozycja w stanie stacjonarnym na czynny metabolit jest około od 3-krotnie do 4-krotnie większa w porównaniu do związku macierzystego.

Eliminacja

Eliminacja seleksypagu przebiega głównie za pośrednictwem metabolizmu, przy średnim okresie półtrwania wynoszącym 0,8–2,5 godziny. Okres półtrwania czynnego metabolitu wynosi 6,2-13,5 godziny. Całkowity klirens seleksypagu wynosi 17,9 l/godzinę. Wydalanie u zdrowych ochotników było zakończone po 5 dniach od podania i następowało głównie z kałem (stanowiąc około 93% podanej dawki) w porównaniu do 12% z moczem.

Szczególne grupy pacjentów
Nie obserwowano żadnego klinicznie istotnego wpływu płci, rasy, wieku lub masy ciała na farmakokinetykę seleksypagu i jego czynnego metabolitu zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z TNP.

Dzieci i młodzież
Właściwości farmakokinetyczne seleksypagu u dzieci i młodzieży w wieku od ≥2 do <18 lat z TNP badano w otwartym, jednoramiennym badaniu fazy 2. (AC-065A203 [N = 62]) oraz w badaniu SALTO [N = 36] [patrz punkt 5.1]).

Dzieciom i młodzieży podawano seleksypag w dawce początkowej 100 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 9 kg i < 25 kg), 150 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 25 kg i < 50 kg) i 200 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 50 kg). Dawkę zwiększano do największej, indywidualnie tolerowanej dawki, maksymalnie do 800 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 9 kg i < 25 kg), 1200 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 25 kg i < 50 kg)

i 1600 mikrogramów dwa razy na dobę (masa ciała ≥ 50 kg). Zastosowany schemat dawkowania, dostosowany do masy ciała, skutkował łączną ekspozycją na seleksypag i jego aktywny metabolit porównywalną do obserwowanej u dorosłych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
1,4–1,7-krotne zwiększenie ekspozycji na seleksypag i jego czynny metabolit (maksymalne stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) obserwowano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 pc.).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa A w skali Child-Pugha) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha) ekspozycja na seleksypag była, odpowiednio, od 2 do 4-krotnie większa w porównaniu do zdrowych ochotników. Ekspozycja na czynny metabolit pozostawała niemal niezmieniona u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i była dwukrotnie większa u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jedynie dwóch pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child -Pugha) otrzymywało seleksypag. Ekspozycja na seleksypag i jego czynny metabolit u tych dwóch pacjentów była podobna do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha).

Na podstawie danych pochodzących z modeli i symulacji z badania prowadzonego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ekspozycja na seleksypag w stanie stacjonarnym u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (grupa B w skali Child-Pugha) w schemacie podawania leku raz na dobę jest szacowana na około 2-krotnie większą niż u zdrowych ochotników otrzymujących lek w schemacie dwa razy na dobę. Szacuje się, że ekspozycja na czynny metabolit w stanie stacjonarnym u tych pacjentów w schemacie podawania leku raz na dobę, jest podobna do ekspozycji u zdrowych ochotników otrzymujących lek w schemacie dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (grupa C w skali Child-Pugha) wykazano podobną szacunkową ekspozycję w stanie stacjonarnym, jak u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w schemacie podawania leku raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności powtarzanych dawek prowadzonych na gryzoniach, znaczne zmniejszenie ciśnienia krwi w wyniku nadmiernego działania farmakologicznego powodowało przemijające oznaki kliniczne oraz zmniejszenie spożycia pokarmu i przyrostu masy ciała. U dorosłych i młodych psów, wskazano jelita i kości/ szpik kostny jako narządy docelowe po leczeniu seleksypagiem. Opóźnienie zamykania płytki kości udowej i (lub) wzrostu płytki nasadowej kości piszczelowej obserwowano u młodych psów. Nie ustalono stężenia bez widocznych działań niepożądanych (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL). U młodych psów sporadycznie obserwowano wgłobienie wynikające z wpływu związanego z prostacyklinami na perystaltykę jelit. Marginesy bezpieczeństwa stosowania dostosowane do siły receptorów IP wobec aktywnego metabolitu były 2-krotnie większe (w stosunku do całkowitej ekspozycji) w stosunku do terapeutycznej ekspozycji u ludzi. Nie stwierdzono takich wyników w badaniach toksyczności na myszach i szczurach.
W związku ze swoistą dla gatunku wrażliwością psów na powstawanie wgłobienia, te wyniki uznaje się za nieistotne dla dorosłych pacjentów.

Zwiększenie kostnienia kości i powiązane zmiany w szpiku kostnym stwierdzane podczas badań na psach uważa się za wynikające z aktywacji receptorów EP_4 u psów. Ludzkie receptory EP_4 nie ulegają aktywacji przez seleksypag lub jego czynny metabolit, to działanie jest swoiste dla gatunku, a zatem nie ma znaczenia dla ludzi.

Na podstawie wszystkich danych z przeprowadzonych badań genotoksyczności stwierdzono, że seleksypag i jego czynny metabolit nie wykazują genotoksyczności.

W prowadzonych przez dwa lata badaniach rakotwórczości, seleksypag powodował zwiększenie częstości gruczolaków tarczycy u myszy i gruczolaków komórek Leydiga u szczurów. Mechanizmy te

są swoiste dla gatunków gryzoni. Krętość tętniczek siatkówki zauważono po dwuletnim podawaniu leku wyłącznie u szczurów. W zakresie mechanicznym, to działanie jest uważane za wywołane przez rozszerzanie naczyń podczas całego życie i wynikające z tego zmiany hemodynamiczne dotyczące oczu. Dodatkowe działania histopatologiczne seleksypagu obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalne narażenie u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach, przedłużenie cyklu estralnego skutkujące zwiększeniem dni do kopulacji obserwowano przy ekspozycji 173-krotnie większej niż ekspozycja terapeutyczna (na podstawie całkowitej ekspozycji), a stężenie bez obserwowanego efektu było 30-krotnie większe niż ekspozycje terapeutyczne. Poza tym nie stwierdzono wpływu seleksypagu na parametry płodności

Seleksypag nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików (marginesy ekspozycji powyżej ekspozycji terapeutycznej były 13-krotnie większe w przypadku seleksypagu i 43-krotnie większe w przypadku czynnego metabolitu, na podstawie całkowitej ekspozycji). Marginesy bezpieczeństwa dla potencjalnego wpływu związanego z receptorami prostacyklin (IP) na układ rozrodczy wynosiły 20 w przypadku płodności i odpowiednio 5 i 1 (na podstawie wolnej ekspozycji) dla rozwoju zarodka-płodu u szczurów i królików, po uwzględnieniu różnic w zakresie siły receptorów. W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów nie obserwowano żadnych działań seleksypagu na reprodukcję u matek i miotów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Mannitol (E421)
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Uptravi 100 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk Carnauba
Talk

Uptravi 200 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 400 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 600 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 800 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1000 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1200 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1400 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

Uptravi 1600 mikrogramów, tabletka powlekana
Hypromeloza (E464)
Glikol propylenowy (E1520)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Wosk Carnauba

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 4 lata

Nieotwarta butelka: 2 lata. Po pierwszym otwarciu butelki: 5 miesięcy lub do upływu terminu ważności (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Uptravi 100 mikrogramów, tabletki powlekane

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z odkręcanym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 1-gramową krzemionkową kapsułkę osuszającą w zakrętce i wkładkę termozgrzewalną.

Pudełka zawierające 60 tabletek powlekanych (butelki).
Pudełka zawierające 140 tabletek powlekanych (pakiet dobierania dawki, butelki).

Uptravi 200 mikrogramów, tabletki powlekane

Blister Poliamid/Aluminium/HDPE/polietylen (PE) zawierający środek osuszający/HDPE z folią aluminiową po drugiej stronie.
Każdy blister zawiera 10 tabletek powlekanych.

Pudełka zawierające 10 lub 60 tabletek powlekanych (1 lub 6 blistrów).
Pudełka zawierające 60 lub 140 tabletek powlekanych (pakiety dobierania dawki, 6 lub 14 blistrów).

Uptravi 400 mikrogramów, 600 mikrogramów, 800 mikrogramów, 1000 mikrogramów, 1200 mikrogramów, 1400 mikrogramów i 1600 mikrogramów, tabletki powlekane

Blister Poliamid/Aluminium/HDPE/polietylen (PE) zawierający środek osuszający/HDPE z folią aluminiową po drugiej stronie.
Każdy blister zawiera 10 tabletek powlekanych.

Pudełka zawierające 60 tabletek powlekanych (6 blistrów).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1083/001

EU/1/15/1083/002
EU/1/15/1083/003
EU/1/15/1083/004
EU/1/15/1083/005
EU/1/15/1083/006
EU/1/15/1083/007
EU/1/15/1083/008
EU/1/15/1083/009
EU/1/15/1083/010
EU/1/15/1083/011
EU/1/15/1083/012
EU/1/15/1083/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.02.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.