

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 microgram selexipag.

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 microgram selexipag.

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 600 microgram selexipag.

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 800 microgram selexipag.

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 microgram selexipag.

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1200 microgram selexipag.

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1400 microgram selexipag.

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1600 microgram selexipag.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, lichtgele filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '2' op één zijde.

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, rode filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '4' op één zijde.

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, lichtpaarse filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '6' op één zijde.

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, groene filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '8' op één zijde.

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, oranje filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '10' op één zijde.

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, donkerpaarse filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '12' op één zijde.

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, donkergele filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '14' op één zijde.

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten

Ronde, bruine filmomhulde tabletten met een doorsnede van 7,3 mm en met de inscriptie '16' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Uptravi is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten met WHO-functionele klasse (FC) II-III, hetzij als combinatietherapie bij patiënten die onvoldoende onder controle zijn te brengen met een endothelinereceptorantagonist (ERA) en/of een fosfodiësterase type 5 (PDE-5)-remmer, hetzij als monotherapie bij patiënten die niet voor deze behandelingen in aanmerking komen.

Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie, waaronder idiopathische en erfelijke PAH, PAH geassocieerd met bindweefselaandoeningen en PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling mag alleen worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van PAH.

Dosering

Geïndividualiseerde dosistitratie

Iedere patiënt moet worden opgetitreerd naar de hoogste persoonlijk verdraagbare dosis, die kan variëren van 200 microgram tweemaal daags tot 1600 microgram tweemaal daags (geïndividualiseerde onderhoudsdosis).

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 200 microgram tweemaal daags, ongeveer 12 uur na elkaar. De dosis wordt verhoogd in stappen van 200 microgram tweemaal daags, doorgaans in wekelijkse intervallen. Aan het begin van de behandeling en bij elke optitratiestap wordt geadviseerd de eerste dosis 's avonds in te nemen. Tijdens dosistitratie kunnen enkele bijwerkingen optreden die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van selexipag (zoals hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, myalgie, pijn in de extremiteiten, artralgie en overmatig blozen). Deze zijn gewoonlijk voorbijgaand of beheersbaar met symptomatische behandeling (zie rubriek 4.8). Als een patiënt echter een dosis bereikt die niet wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd naar het voorgaande dosisniveau.

Bij patiënten bij wie optitratie beperkt werd door andere redenen dan bijwerkingen die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van selexipag, kan een tweede poging worden gedaan om op te titreren naar de hoogste persoonlijk verdraagbare dosis tot een maximum van 1600 microgram tweemaal daags.

Geïndividualiseerde onderhoudsdosis

De hoogste verdraagbare dosis die wordt bereikt tijdens dosistitratie moet worden gehandhaafd. Als de behandeling bij een bepaalde dosis na verloop van tijd minder goed wordt verdragen, moet symptomatische behandeling en/of dosisverlaging naar de vorige lagere dosis worden overwogen.

Onderbrekingen en staken

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden ingenomen. De gemiste dosis moet niet worden ingenomen als de volgende dosis volgens schema binnen ongeveer 6 uur moet worden ingenomen.

Als de behandeling 3 dagen of langer is onderbroken, moet Uptravi opnieuw worden gestart met een lagere dosis en vervolgens opgetitreerd.

Er is beperkte ervaring met abrupt staken van selexipag bij patiënten met PAH. Er zijn geen aanwijzingen waargenomen voor acute rebound.

Als echter wordt besloten de behandeling met Uptravi te stoppen, dient dit geleidelijk te gebeuren terwijl met een alternatieve behandeling wordt begonnen.

Dosisaanpassingen met gelijktijdige toediening van matig sterke CYP2C8-remmers

Verlaag de dosis Uptravi naar eenmaal daags bij gelijktijdige toediening met matig sterke CYP2C8-remmers (bijv. clopidogrel, deferasirox en teriflunomide). Als de therapie met een bepaalde dosis niet wordt verdragen, moet behandeling van de symptomen en/of een dosisverlaging tot de volgende lagere dosis worden overwogen. Wanneer gelijktijdige toediening met de matig sterke CYP2C8-remmer gestopt wordt, keer dan terug naar de tweemaal daagse doseringsfrequentie van Uptravi (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen aanpassing van het doseringsschema nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2). Er is beperkte klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar en daarom is bij het gebruik van Uptravi in deze populatie voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Selexipag mag niet worden toegediend bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C; zie rubriek 4.4). Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) moet de aanvangsdosis van de behandeling 200 microgram eenmaal daags zijn, die in wekelijkse intervallen wordt verhoogd in stappen van 200 microgram eenmaal daags tot er bijwerkingen optreden die een weerspiegeling vormen van het werkingsmechanisme van selexipag en die niet worden verdragen of medisch kunnen worden behandeld. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen aanpassing van het doseringsschema nodig.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is geen aanpassing van het doseringsschema nodig. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig; bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden tijdens dosistitratie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van selexipag bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Toediening van selexipag bij pediatrische patiënten wordt niet aanbevolen. Dieronderzoek duidde op een verhoogd risico op intussusceptie, maar de klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten 's ochtends en 's avonds oraal worden ingenomen. Om de verdraagbaarheid te verbeteren wordt geadviseerd Uptravi met voedsel in te nemen en, aan het begin van elke optitratiefase, de eerste verhoogde dosis 's avonds in te nemen.

De tabletten mogen niet worden gebroken of verpulverd, er mag niet op worden gekauwd, en ze moeten met water worden doorgeslikt.

Slechtziende of blinde patiënten moeten worden geïnstrueerd iemand om hulp te vragen bij het innemen van Uptravi tijdens de titratieperiode.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris.
- Myocardinfarct in de voorgaande 6 maanden.
- Gedecompenseerd hartfalen indien niet onder strikte medische supervisie.
- Ernstige hartritmestoornissen.
- Cerebrovasculaire gebeurtenissen (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte) in de voorgaande 3 maanden.
- Aangeboren of verworven hartklepdefecten met klinisch relevante myocardi-disfunctie die niet is gerelateerd aan pulmonale hypertensie.
- Gelijktijdig gebruik van sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil; zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie

Selexipag heeft vaatverwijdende eigenschappen die een daling van de bloeddruk kunnen veroorzaken. Alvorens Uptravi voor te schrijven, moeten artsen zorgvuldig overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve gevolgen kunnen ondervinden van vaatverwijdende effecten (bijv. patiënten die antihypertensieve behandeling krijgen of met hypotensie in rust, hypovolemie, ernstige linkerventriculaire uitstroomobstructie of autonome disfunctie) (zie rubriek 4.8).

Hyperthyreoïdie

Bij gebruik van Uptravi is hyperthyreoïdie waargenomen. Schildklierfunctieonderzoeken worden aanbevolen afhankelijk van het klinische beeld bij tekenen of symptomen van hyperthyreoïdie (zie rubriek 4.8).

Pulmonale veno-occlusieve aandoening

Er zijn gevallen gemeld van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacyclinen) bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve aandoening. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening te worden overwogen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Uptravi. Indien bevestigd, moet de behandeling worden gestaakt.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van selexipag bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Uptravi in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen klinische ervaring met selexipag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en daarom mag de behandeling niet bij deze patiënten worden gegeven. De blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet is verhoogd bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B; zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis moet Uptravi eenmaal daags worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) is voorzichtigheid geboden tijdens dosistitratie. Er is geen ervaring met Uptravi bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2). Daarom moet Uptravi niet worden gebruikt bij deze patiënten.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van selexipag (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van andere geneesmiddelen op selexipag

Selexipag wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet (zie rubriek 5.2). Selexipag en zijn actieve metaboliet ondergaan beide oxidatieve metabolisering, voornamelijk door CYP2C8 en in geringere mate door CYP3A4. De glucuronidering van de actieve metaboliet wordt gekatalyseerd door UGT1A3 en UGT2B7. Selexipag en zijn actieve metaboliet zijn substraten van OATP1B1 en OATP1B3. Selexipag is een zwak substraat van de P-gp effluxpomp. De actieve metaboliet is een zwak substraat van het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

De farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet wordt niet beïnvloed door warfarine.

Remmers van CYP2C8

In aanwezigheid van tweemaal daags 600 mg gemfibrozil, een sterke CYP2C8-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet die de belangrijkste bijdrage aan de werkzaamheid levert, ongeveer 11-voudig toenam. Gelijktijdige toediening van Uptravi en sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van Uptravi en clopidogrel (laaddosis van 300 mg of onderhoudsdosis van 75 mg eenmaal daags) had een matig sterke CYP2C8-remmer geen relevant effect op de blootstelling aan selexipag, maar verhoogde de blootstelling aan de actieve metaboliet ongeveer 2,2 en 2,7 keer, na respectievelijk de laaddosis en onderhoudsdosis. De dosisfrequentie van Uptravi moet teruggebracht worden naar eenmaal daags wanneer gelijktijdig toegediend met matig sterke CYP2C8-remmers (bijv. clopidogrel, deferasirox, teriflunomide). Wanneer gelijktijdige toediening met de matig sterke

CYP2C8-remmer gestopt wordt, keer dan terug naar de tweemaal daagse doseringsfrequentie van Uptravi (zie rubriek 4.2).

Inductoren van CYP2C8

In aanwezigheid van eenmaal daags 600 mg rifampicine, een inductor van CYP2C8 (en van UGT-enzymen) veranderde de blootstelling aan selexipag niet, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet halveerde. Aanpassing van de dosering van selexipag kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van inductoren van CYP2C8 (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne).

Remmers van UGT1A3 en UGT2B7

Het effect van sterke remmers van UGT1A3 en UGT2B7 (valproïnezuur, probenecide en fluconazol) op de blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet is niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toepassing van deze geneesmiddelen en Uptravi. Een potentiële farmacokinetische interactie met sterke remmers van UGT1A3 en UGT2B7 kan niet worden uitgesloten.

Remmers en inductoren van CYP3A4

In aanwezigheid van 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags, een sterke CYP3A4-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet van selexipag niet veranderde. Gezien de 37 maal hogere potentie van de actieve metaboliet, is dit effect niet klinisch relevant. Aangezien een sterke remmer van CYP3A4 geen invloed had op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet, wat erop duidt dat de CYP3A4-route niet belangrijk is voor de eliminatie van de actieve metaboliet, wordt er van CYP3A4-inductoren geen effect op de farmacokinetiek van de actieve metaboliet verwacht.

PAH-specifieke behandelingen

In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH leidde het gebruik van selexipag in combinatie met zowel een ERA als een PDE-5-remmer tot een 30% lagere blootstelling aan de actieve metaboliet.

Transporterremmers (lopinavir/ritonavir)

In de aanwezigheid van 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags, een sterke OATP- (OATP1B1 en OATP1B3) en P-gp-remmer, werd de blootstelling aan selexipag ongeveer 2 maal zo hoog, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet van selexipag niet veranderde. Gezien het feit dat het grootste deel van het farmacologische effect wordt veroorzaakt door de actieve metaboliet, is dit effect niet klinisch relevant.

Het effect van selexipag op andere geneesmiddelen

Selexipag en zijn actieve metaboliet remmen of induceren cytochroom P450-enzymen en transporteiwitten niet in klinisch relevante concentraties.

Anticoagulantia of remmers van bloedplaatjesaggregatie

In vitro is selexipag een remmer van bloedplaatjesaggregatie. In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd geen verhoogd bloedingsrisico vastgesteld met selexipag vergeleken met placebo, ook niet wanneer selexipag werd toegediend in combinatie met anticoagulantia (zoals heparine, anticoagulantia van het cumarinetype) of remmers van bloedplaatjesaggregatie. In een onderzoek met gezonde proefpersonen had selexipag (400 microgram tweemaal daags) geen effect op de blootstelling aan S-warfarine (CYP2C9-substraat) of R-warfarine (CYP3A4-substraat) na een eenmalige dosis van 20 mg warfarine. Selexipag had geen invloed op het farmacodynamische effect van warfarine op de internationale genormaliseerde ratio.

Midazolam

Bij steady state na optitratie naar 1600 microgram selexipag tweemaal daags werd geen klinisch relevante verandering waargenomen in blootstelling aan midazolam, een gevoelig substraat van CYP3A4 in het maag-darmkanaal en in de lever, of aan de metaboliet 1-hydroxymidazolam. Bij gelijktijdige toediening van selexipag en CYP3A4-substraten is aanpassing van de dosering niet nodig.

Hormonale anticonceptiva

Er zijn geen specifieke geneesmiddelinteractieonderzoeken met hormonale anticonceptiva uitgevoerd. Aangezien selexipag geen invloed had op de blootstelling aan de CYP3A4-substraten midazolam en R-warfarine of het CYP2C9-substraat S-warfarine, wordt geen verminderde werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van selexipag (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van selexipag bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Selexipag en zijn belangrijkste metabooliet lieten *in vitro* bij de diersoorten die in de reproductietoxiciteitsstudies werden gebruikt een 20 tot 80 maal lagere potentie voor de prostacycline (IP)-receptor zien dan bij de mens. Daarom zijn de veiligheidsmarges voor potentiële IP-receptor-gemedieerde effecten op de voortplanting dienovereenkomstig lager dan voor niet-IP-gerelateerde effecten (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Uptravi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of selexipag/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Bij ratten wordt/worden selexipag/metaboliëten in de melk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Uptravi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. In onderzoeken met ratten veroorzaakten hoge doses selexipag voorbijgaande verstoringen van de bronscyclus die geen invloed hadden op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). De betekenis hiervan voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Uptravi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van selexipag (zoals hoofdpijn of hypotensie, zie rubriek 4.8) moeten in overweging worden genomen bij de beoordeling van de rijvaardigheid van de patiënt en diens vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, myalgie, pijn in de extremiteiten, artralgie en overmatig blozen. Deze reacties treden frequenter op tijdens de optitratiefase. De meeste van deze bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig.

De veiligheid van selexipag is beoordeeld in een langlopend placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij 1156 patiënten met symptomatische PAH. De gemiddelde behandelingsduur was 76,4 weken

(mediaan 70,7 weken) voor patiënten die selexipag kregen versus 71,2 weken (mediaan 63,7 weken) voor patiënten met placebo. De blootstelling aan selexipag was maximaal 4,2 jaar.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die uit de registratiestudie werden verkregen, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven. De bijwerkingen zijn ingedeeld op basis van de frequenties binnen elke systeem-/orgaanklasse (SOC) en weergegeven in volgorde van afnemende ernst. Frequenties hebben de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie* Hemoglobine verlaagd*	
Endocriene aandoeningen		Hyperthyreoïdie* Thyroidstimulerend hormoon verlaagd	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Gewichtsvermindering	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*		
Hartaandoeningen			Sinustachycardie*
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Hypotensie*	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Nasofaryngitis (van niet-infectieuze oorsprong)	Neusverstopping	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree* Braken* Nausea*	Abdominale pijn Dyspepsie*	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Urticaria Erytheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Kaakpijn* Myalgie* Artralgie* Pijn in extremiteit*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn	

* Zie de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Farmacologische effecten geassocieerd met titratie en onderhoudsbehandeling

Bijwerkingen geassocieerd met het werkingsmechanisme van selexipag werden vaak waargenomen, met name tijdens de fase van geïndividualiseerde dosistitratie, en zijn weergegeven in de tabel hieronder:

Geassocieerde prostacycline-achtige bijwerkingen	Titratie		Onderhoud	
	Selexipag	Placebo	Selexipag	Placebo
Hoofdpijn	64%	28%	40%	20%
Diarree	36%	12%	30%	13%
Nausea	29%	13%	20%	10%
Kaakpijn	26%	4%	21%	4%
Myalgie	15%	5%	9%	3%
Pijn in extremiteit	14%	5%	13%	6%
Braken	14%	4%	8%	6%

Overmatig blozen	11%	4%	10%	3%
Artralgie	7%	5%	9%	5%

Deze effecten zijn doorgaans voorbijgaand of beheersbaar met symptomatische behandeling. Van de patiënten die selexipag gebruikten, staakte 7,5% de behandeling vanwege deze bijwerkingen. Het geschatte percentage ernstige bijwerkingen was 2,3% in de selexipaggroep en 0,5% in de placebogroep. In de klinische praktijk is waargenomen dat gastro-intestinale gebeurtenissen reageerden op geneesmiddelen tegen diarree, braken en misselijkheid en/of geneesmiddelen voor functionele gastro-intestinale aandoeningen. Gebeurtenissen geassocieerd met pijn werden vaak behandeld met analgetica (zoals paracetamol).

Hemoglobinedaling

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH waren bij regelmatige bezoeken de gemiddelde absolute veranderingen in hemoglobine ten opzichte van de uitgangssituatie -0,21 tot -0,01 mmol/l (-0,34 tot -0,02 g/dl) in de selexipaggroep tegenover -0,03 tot 0,16 mmol/l (-0,05 tot 0,25 g/dl) in de placebogroep. Een daling van het hemoglobinegehalte vanaf de uitgangssituatie tot minder dan 6,2 mmol/l (10 g/dl) werd gemeld bij 8,6% van de met selexipag behandelde patiënten en bij 5,0% van de met placebo behandelde patiënten.

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH waren bij regelmatige bezoeken de gemiddelde absolute veranderingen in hemoglobine ten opzichte van *baseline* -1,10 tot -0,78 mmol/l (-1,77 tot -1,26 g/dl) in de groep met tripeltherapie (selexipag, macitentan, tadalafil) tegenover -1,00 tot 0,79 mmol/l (-1,61 tot -1,28 g/dl) in de groep met duotherapie (placebo, macitentan en tadalafil). Een daling van het hemoglobinegehalte vanaf *baseline* tot minder dan 6,2 mmol/l (10 g/dl) werd gemeld bij 19,0% van de patiënten in de groep met tripeltherapie en bij 14,5% in de groep met duotherapie. Anemie werd gerapporteerd met de frequentie ‘zeer vaak’ (13,4%) in de groep met tripeltherapie tegenover ‘vaak’ (8,3%) in de groep met duotherapie.

Schildklierfunctieonderzoeken

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd bij 1,6% van de patiënten in de selexipag-groep hyperthyreoïdie gemeld tegenover geen enkel geval in de placebogroep (zie rubriek 4.4). Bij de meeste bezoeken in de selexipag-groep werd er een daling (tot -0,3 mU/l vanaf een mediane waarde bij de uitgangssituatie van 2,5 mU/l) van mediaan thyroïdstimulerend hormoon waargenomen. In de placebogroep was weinig verandering in de mediane waarden aanwijsbaar. In geen van beide groepen waren er gemiddelde veranderingen in tri-joodthyronine of thyroxine.

Verhoogde hartslagfrequentie

In het placebogecontroleerde fase 3-onderzoek bij patiënten met PAH werd 2-4 uur na dosisinname een voorbijgaande toename in gemiddelde hartslagfrequentie van 3-4 slagen per minuut (bpm) waargenomen. Elektrocardiografie liet sinustachycardie zien bij 11,3% van de patiënten in de selexipag-groep tegenover 8,8% in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Hypotensie

In de placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met PAH werd bij 5,8% van de patiënten in de selexipag-groep hypotensie gemeld, tegenover 3,8% in de placebogroep. Gemiddelde absolute veranderingen in de systolische bloeddruk varieerden op regelmatige bezoeken van -2,0 tot -1,5 mmHg ten opzichte van *baseline* in the selexipag-groep, tegenover -1,3 tot 0,0 mmHg in de placebogroep. De veranderingen in de diastolische bloeddruk varieerden van -1,6 tot -0,1 mmHg in de selexipag-groep, tegenover -1,1 tot 0,3 mmHg in de placebogroep. Afname van de systolische bloeddruk tot onder 90 mmHg werd genoteerd bij 9,7% van de patiënten in de selexipag-groep, tegenover 6,7% in de placebogroep.

Dyspepsie

In een placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH werd dyspepsie gemeld met de frequentie ‘zeer vaak’ (16,8%) bij patiënten die tripeltherapie kregen

(selexipag, macitentan, tadalafil) tegenover ‘vaak’ (8,3%) bij patiënten die duotherapie kregen (placebo, macitentan en tadalafil).

Veiligheid op lange termijn

Van de 1.156 patiënten die deelnamen aan de registratiestudie werden er 709 geïncludeerd in een langdurige open-label extensiestudie (330 patiënten die doorgingen met selexipag vanuit de GRIPHON-studie en 379 patiënten die in de GRIPHON-studie placebo kregen en overstapten op selexipag). Langdurige opvolging van patiënten behandeld met selexipag met een mediane behandelduur van 30,5 maand en met een maximale behandelduur tot 103 maanden liet een veiligheidsprofiel zien dat gelijk was aan dat wat was waargenomen in de bovenbeschreven registratiestudie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werden geïsoleerde gevallen van overdosering tot 3200 microgram gemeld. Lichte, voorbijgaande misselijkheid was het enige gemelde gevolg. In het geval van overdosering moeten indien nodig ondersteunende maatregelen worden genomen. Dialyse is waarschijnlijk niet effectief aangezien selexipag en zijn actieve metaboliet sterk aan eiwitten binden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, bloedplaatjesaggregatieremmers uitgezonderd heparine, ATC-code: B01AC27

Werkingsmechanisme

Selexipag is een selectieve IP-receptoragonist die verschilt van prostacycline en zijn analoga. Selexipag wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet, die ongeveer 37 maal krachtiger is dan selexipag. Selexipag en de actieve metaboliet zijn IP-receptoragonisten met een hoge affiniteit, en met een hoge selectiviteit voor de IP-receptor versus andere prostanoidereceptoren (EP₁-EP₄, DP, FP en TP). Selectiviteit tegen EP₁, EP₃, FP en TP is belangrijk omdat dit goed beschreven contractiele receptoren zijn in het maag-darmkanaal en de bloedvaten. Selectiviteit tegen EP₂, EP₄ en DP₁ is belangrijk omdat deze receptoren betrokken zijn bij immunonderdrukkende effecten.

Stimulatie van de IP-receptor door selexipag en de actieve metaboliet leidt tot vaatverwijdende, maar ook antiproliferatieve en antifibrotische effecten. Selexipag verhindert cardiale en pulmonale remodellering in een rattenmodel voor PAH en veroorzaakt proportionele dalingen in pulmonale en perifere druk, hetgeen erop duidt dat perifere vasodilatatie een weerspiegeling vormt van pulmonale farmacodynamische werkzaamheid. *In vitro* veroorzaakt selexipag geen desensibilisatie van de IP-receptor en in een rattenmodel ook geen tachyfylixie.

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

In een gedegen QT-onderzoek met gezonde proefpersonen lieten herhaalde doses van 800 en 1600 microgram selexipag tweemaal daags geen effect zien op cardiale repolarisatie (QT_c-interval) of

geleiding (PR- en QRS-intervallen), en hadden ze een licht versnellend effect op de hartslagfrequentie (de placebocorrigeerde, voor de uitgangssituatie aangepaste toename van de hartslagfrequentie bereikte 1,5 tot 3 uur na toediening van 800 microgram selexipag 6-7 bpm en 9-10 bpm op dezelfde tijdpunten na toediening van 1600 microgram selexipag).

Stollingsfactoren

In fase 1- en 2-onderzoeken werd met selexipag een lichte daling van de vonwillebrandfactor (vWF)-plasma'spiegels waargenomen; de vWF-waarden bleven boven de ondergrens van de normaalwaarden.

Pulmonale hemodynamiek

In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 2-onderzoek werden de hemodynamische variabelen onderzocht na 17 weken behandeling bij patiënten met PAH WHO FC II-III die gelijktijdig ERA's en/of PDE-5-remmers kregen. Patiënten bij wie selexipag werd getitreerd naar een individueel verdragen dosis (in stappen van 200 microgram tweemaal daags tot 800 microgram tweemaal daags; N = 33) bereikten een statistisch significante gemiddelde afname van de pulmonale vaatweerstand met 30,3% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: -44,7%; -12,2%; p = 0,0045) en een toename van de hartindex (gemiddeld behandelingseffect) met 0,48 l/min/m² (95%-BI: 0,13; 0,83) vergeleken met placebo (N = 10).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij patiënten met PAH

Het effect van selexipag op de progressie van PAH werd aangetoond in een multicenter, langlopend (maximale blootstellingsduur ongeveer 4,2 jaar), dubbelblind, placebogecontroleerd, gebeurtenisgedreven fase 3-onderzoek met parallelle groepen (GRIPHON) met 1156 patiënten met symptomatische PAH (WHO FC I-IV). Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo (N = 582) of selexipag (N = 574) tweemaal daags. De dosis werd in wekelijkse intervallen verhoogd in stappen van 200 microgram tweemaal daags om de geïndividualiseerde onderhoudsdosis te bepalen (200-1600 microgram tweemaal daags).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de tijd tot het eerste optreden van een gebeurtenis van morbiditeit of mortaliteit tot aan het einde van de behandeling, gedefinieerd als samengesteld eindpunt bestaande uit overlijden (ongeacht de oorzaak); of ziekenhuisopname vanwege PAH; of progressie van PAH leidend tot de noodzaak van een longtransplantatie of atriale ballonseptostomie; of instelling van parenterale behandeling met een prostanoid of chronische zuurstoftherapie; of andere ziekteprogressievoorvallen (patiënten met WHO FC II of III in de uitgangssituatie) bevestigd aan de hand van een afname van de afstand bij de 6-minutenwandeling (6MWD) vanaf de uitgangssituatie ($\geq 15\%$) en verergering van WHO FC of (patiënten met WHO FC III of IV in de uitgangssituatie) bevestigd aan de hand van een afname van de afstand bij de 6MWD vanaf de uitgangssituatie ($\geq 15\%$) en de noodzaak van een aanvullende PAH-specifieke behandeling.

Alle voorvallen werden bevestigd door een onafhankelijke beoordelingscommissie die was geblindeerd voor de toegewezen behandeling.

De gemiddelde leeftijd was 48,1 jaar (spreiding 18-80 jaar) waarbij de meeste proefpersonen blank (65,0%) en vrouw waren (79,8%). 17,9% van de patiënten was ≥ 65 en 1,1% ≥ 75 jaar oud. Ongeveer 1%, 46%, 53% en 1% van de patiënten had PAH geclassificeerd als respectievelijk WHO FC I, II, III en IV in de uitgangssituatie.

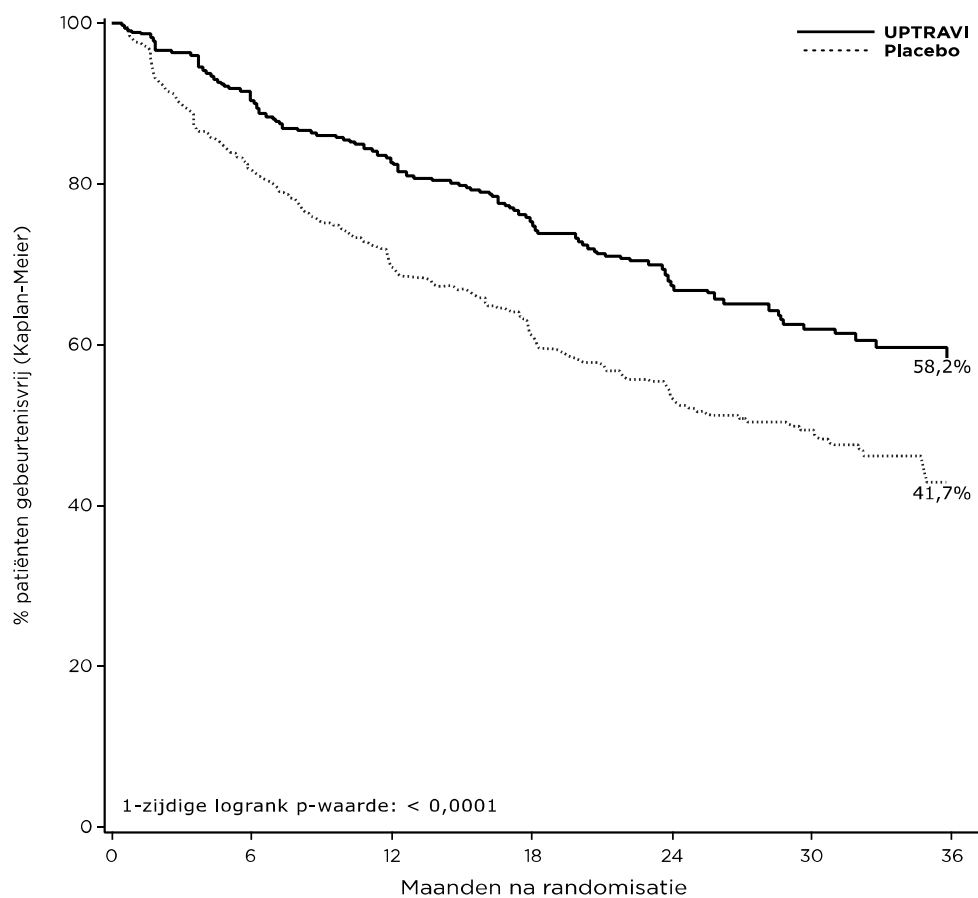
Idiopathische of erfelijke PAH was de meest voorkomende etiologie binnen de onderzoekspopulatie (58%), gevolgd door PAH als gevolg van bindweefselaandoeningen (29%), PAH geassocieerd met gecorrigeerde ongecompliceerde congenitale hartziekte (10%) en PAH geassocieerd met een andere etiologie (geneesmiddelen en toxinen [2%] en HIV [1%]).

In de uitgangssituatie werd het merendeel van de geïncludeerde patiënten (80%) behandeld met een vaste dosis van een specifieke behandeling tegen PAH, hetzij een ERA (15%), of een PDE-5-remmer (32%), of zowel een ERA als een PDE-5-remmer (33%).

De totale mediane dubbelblinde behandelingsduur bedroeg 63,7 weken voor de placebogroep en 70,7 weken voor de selexipaggroep. Van de patiënten met selexipag bereikte 23% onderhoudsdoses van 200-400 microgram, 31% bereikte doses van 600-1000 microgram en 43% doses van 1200-1600 microgram.

Behandeling met 200-1600 microgram selexipag tweemaal daags leidde tot een verlaging van het optreden van gebeurtenissen van morbiditeit of mortaliteit tot 7 dagen na de laatste dosis van 40% (risicoratio [HR] 0,60; 99%-BI: 0,46; 0,78; 1-zijdige log-rank p-waarde < 0,0001) vergeleken met placebo (figuur 1). Het gunstige effect van selexipag was voornamelijk toe te schrijven aan een afname van ziekenhuisopnamen vanwege PAH en van andere ziekteprogressievoorvallen (tabel 1).

Figuur 1 Kaplan-Meier-schattingen van eerste morbiditeit-mortaliteitsvoorval



Patiënten met UPTRAVI:							
met risico	574	455	361	246	171	101	40
Patiënten met placebo:							
met risico	582	433	347	220	149	88	28

Tabel 1 Samenvatting van de resultaten

Eindpunten & statistieken	Patiënten met een gebeurtenis		Vergelijking van behandelingen: selexipag vs. placebo			
	Placebo (N = 582)	Selexipag (N = 574)	Absolute risicoreductie	Relatieve risicoreductie (99%-BI)	HR (99%-BI)	p-waarde
Morbiditeit-mortaliteits-voorval ^a	58,3%	41,8%	16,5%	40% (22%; 54%)	0,60 (0,46; 0,78)	< 0,0001
Verblijf in het ziekenhuis vanwege PAH ^b n (%)	109 (18,7%)	78 (13,6%)	5,1%	33% (2%; 54%)	0,67 (0,46; 0,98)	0,04
Ziekteprogressie ^b n (%)	100 (17,2%)	38 (6,6%)	10,6%	64% (41%; 78%)	0,36 (0,22; 0,59)	< 0,0001
i.v./s.c. Instelling van behandeling met een prostanoid- of zuurstoftherapie ^{b c} n (%)	15 (2,6%)	11 (1,9%)	0,7%	32% (-90%; 76%)	0,68 (0,24; 1,90)	0,53
Overlijden tot EOT + 7 dagen ^d n (%)	37 (6,4%)	46 (8,0%)	-1,7%	-17% (-107%; 34%)	1,17 (0,66; 2,07)	0,77
Overlijden tot afsluiting onderzoek ^d n (%)	105 (18,0%)	100 (17,4%)	0,6%	3% (-39%; 32%)	0,97 (0,68; 1,39)	0,42

BI = betrouwbaarheidsinterval; EOT = einde van de behandeling; HR = risicoratio (*hazard ratio*); i.v. = intraveneus; PAH = pulmonale arteriële hypertensie; s.c. = subcutaan.

- (a) % patiënten met een voorval na 36 maanden = $100 \times (1 - \text{Kaplan-Meierschatting})$; risicoratio geschat op grond van het Cox-proportioneel-risicomodel; niet-gestratificeerde 1-zijdige logrank p waarde
- (b) % patiënten met een gebeurtenis als onderdeel van het primaire eindpunt tot EOT + 7 dagen; risicoratio geschat op grond van de methode van Aalen en Johansen; 2-zijdige p waarde met gebruikmaking van de test van Gray
- (c) inclusief 'noodzaak van longtransplantatie of atriale septostomie' (1 patiënt met selexipag en 2 met placebo)
- (d) % patiënten met een gebeurtenis tot EOT + 7 dagen of tot afsluiting van het onderzoek; risicoratio geschat op grond van het Cox-proportioneel-risicomodel; niet-gestratificeerde 1-zijdige logrank p-waarde

De numerieke toename van overlijden tot het einde van de behandeling + 7 dagen maar niet tot afsluiting van het onderzoek werd verder onderzocht met mathematische modellen, waaruit bleek dat de onbalans in overlijden consistent is met de veronderstelling van een neutraal effect op PAH-sterfte en vermindering van niet-fatale voorvallen.

Het waargenomen effect van selexipag versus placebo op het primaire eindpunt was consistent bij de geïndividualiseerde onderhoudsdosis zoals aangegeven door de risicoratio voor de drie vooraf gedefinieerde categorieën (0,60 voor 200-400 microgram tweemaal daags, 0,53 voor 600-1000 microgram tweemaal daags en 0,64 voor 1200-1600 microgram tweemaal daags), wat consistent was met het algehele behandelingseffect (0,60).

De werkzaamheid van selexipag op het primaire eindpunt was consistent in subgroepen van leeftijd, geslacht, ras, etiologie, geografisch gebied, WHO FC, en als monotherapie of in combinatie met een ERA of een PDE-5-remmer of drievoudige combinatie met zowel een ERA als een PDE-5-remmer.

De tijd tot PAH-gerelateerd overlijden of ziekenhuisopname vanwege PAH werd beoordeeld als een secundair eindpunt. Het risico op een gebeurtenis voor dit eindpunt was bij patiënten met selexipag 30% lager dan bij patiënten met placebo (HR 0,70, 99%-BI: 0,50; 0,98; 1-zijdige logrank $p = 0,0031$). Het percentage patiënten met een gebeurtenis op maand 36 bedroeg respectievelijk 28,9% en 41,3% in de groep met selexipag en de placebogroep, met een absolute risicoreductie van 12,4%.

Het aantal patiënten dat als eerste gebeurtenis overleed door PAH of in het ziekenhuis werd opgenomen vanwege PAH tot aan het einde van de behandeling was 102 (17,8%) in de selexipaggroep en 137 (23,5%) in de placebogroep. Overlijden door PAH als onderdeel van het eindpunt werd waargenomen bij 16 (2,8%) patiënten met selexipag en bij 14 (2,4%) patiënten met placebo. Ziekenhuisopname vanwege PAH werd waargenomen bij 86 (15,0%) patiënten met selexipag en bij 123 (21,1%) patiënten met placebo. Selexipag verlaagde het risico op ziekenhuisopname vanwege PAH als eerste uitkomstgebeurtenis vergeleken met placebo (HR 0,67, 99%-BI: 0,46; 0,98; 1-zijdige logrank $p = 0,04$).

Het totale aantal sterfgevallen ongeacht de oorzaak tot aan het einde van het onderzoek bedroeg 100 (17,4%) in de selexipaggroep en 105 (18,0%) in de placebogroep (HR 0,97, 99%-BI: 0,68; 1,39). Het aantal sterfgevallen door PAH tot aan het einde van het onderzoek bedroeg 70 (12,2%) in de selexipaggroep en 83 (14,3%) in de placebogroep.

Symptomatische eindpunten

Inspanningscapaciteit werd beoordeeld als een secundair eindpunt. De mediane 6MWD in de uitgangssituatie bedroeg respectievelijk 376 m (spreiding: 90-482 m) en 369 m (spreiding: 50-515 m) voor patiënten met selexipag en die met placebo. Behandeling met selexipag leidde tot een placebogecorrigeerd mediaan effect van 12 m op week 26 (99%-BI: 1; 24 m; 1-zijdige p -waarde = 0,0027) op de 6MWD gemeten bij de dalwaarde (d.w.z. ongeveer 12 uur na dosistoediening). Bij patiënten zonder gelijktijdige PAH-specifieke behandeling was het placebogecorrigeerde behandelingseffect 34 m (99%-BI: 10; 63 m) gemeten bij de dalwaarde.

De kwaliteit van leven werd beoordeeld in een subgroep patiënten in het GRIPHON-onderzoek aan de hand van de Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review-vragenlijst (CAMPHOR-vragenlijst). Er was geen significant behandelingseffect vanaf de uitgangssituatie tot week 26.

Langetermijngegevens bij PAH

Patiënten die werden geïncludeerd in de registratiestudie (GRIPHON) kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een langdurige open-label extensiestudie. In totaal werden er in de GRIPHON-studie 574 patiënten behandeld met selexipag; hiervan gingen 330 patiënten door met de selexipag-behandeling in de open-label extensiestudie. De mediane follow-up-duur was 4,5 jaar en de mediane blootstelling aan selexipag was 3 jaar. Tijdens de follow-up werd er bij 28,4% van de patiënten minimaal één ander PAH-geneesmiddel aan selexipag toegevoegd. Het grootste deel van de behandelingsblootstelling (86,3%) bij alle 574 patiënten was echter opgebouwd zonder toevoeging van een nieuw PAH-geneesmiddel. Kaplan-Meier-schattingen van de overleving van deze 574 patiënten in de GRIPHON-studie zelf en de langdurige extensiestudie na 1, 2, 5 en 7 jaar waren respectievelijk 92%, 85%, 71% en 63%. De overleving na 1, 2, 5 en 7 jaar voor 273 patiënten met WHO FC II op *baseline* van de registratiestudie was respectievelijk 97%, 91%, 80% en 70%. Voor 294 patiënten met WHO FC III op *baseline* was dit respectievelijk 88%, 80%, 62% en 56%. Aangezien er bij een klein deel van de patiënten aanvullende PAH-behandeling was geïnitieerd en aangezien er in de extensiestudie geen controlegroep was, kan het overlevingsvoordeel van selexipag niet aan de hand van deze gegevens worden bevestigd.

Initiële triple-combinatiebehandeling met selexipag, macitentan en tadalafil bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden in totaal 247 patiënten met nieuw gediagnosticeerde PAH gerandomiseerd om het behandelingseffect te onderzoeken van initiële tripletherapie (selexipag, macitentan en tadalafil) ($N = 123$) versus initiële duotherapie (placebo, macitentan en tadalafil) ($N = 124$).

Het primaire eindpunt, verandering in pulmonale vaatweerstand (PVR) in week 26 ten opzichte van *baseline*, vertoonde geen statistisch significant verschil tussen de groepen, terwijl in beide behandelgroepen een verbetering ten opzichte van *baseline* werd aangetoond (relatieve afname met 54% in de groep met initiële tripeltherapie tegenover 52% in de groep met initiële duotherapie). In de loop van een mediane *follow-up* van 2 jaar overleden er 4 (3,4%) patiënten in de tripeltherapiegroep en 12 (9,4%) patiënten in de duotherapiegroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Uptravi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet zijn voornamelijk onderzocht bij gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van selexipag en de actieve metaboliet was, zowel na enkelvoudige als meervoudige dosistoediening, dosisevenredig tot een eenmalige dosis van 800 microgram en meerdere doses tot 1800 microgram tweemaal daags. Na meervoudige dosistoediening werd steady state van selexipag en de actieve metaboliet binnen 3 dagen bereikt. Na meervoudige dosistoediening trad geen accumulatie van de moederverbinding of de actieve metaboliet in plasma op.

Bij gezonde proefpersonen was de interindividuele variabiliteit in blootstelling (oppervlakte onder de curve over een toedieningsinterval) bij steady state respectievelijk 43% en 39% voor selexipag en de actieve metaboliet. Intra-individuele variabiliteit in blootstelling was respectievelijk 24% en 19% voor selexipag en de actieve metaboliet.

Blootstelling aan selexipag en de actieve metaboliet bij steady state was bij PAH-patiënten en gezonde proefpersonen vergelijkbaar. De farmacokinetiek van selexipag en de actieve metaboliet bij PAH-patiënten werd niet beïnvloed door de ernst van de ziekte en veranderde na verloop van tijd niet.

Absorptie

Selexipag wordt snel geabsorbeerd en wordt door carboxylesterases gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet.

De maximaal waargenomen plasmaconcentraties van selexipag en zijn actieve metaboliet na orale toediening worden binnen respectievelijk 1-3 uur en 3-4 uur bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van selexipag bij de mens bedraagt ongeveer 49%. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een first-pass-effect van selexipag, aangezien plasmaconcentraties van de actieve metaboliet na toediening van dezelfde orale en intraveneuze dosis vergelijkbaar zijn.

In aanwezigheid van voedsel was de blootstelling aan selexipag na een eenmalige dosis van 400 microgram 10% hoger bij blanke proefpersonen en 15% lager bij Japanse proefpersonen, terwijl blootstelling aan de actieve metaboliet 27% (blanke proefpersonen) en 12% (Japanse proefpersonen) lager was. In nuchtere toestand maakten meer proefpersonen na toediening melding van bijwerkingen dan in gevoede toestand.

Distributie

Selexipag en zijn actieve metaboliet binden sterk aan plasma-eiwitten (ongeveer 99% in totaal en in dezelfde mate aan albumine en aan alfa-1-zuur-glycoproteïne). Het verdelingsvolume van selexipag bij steady state is 11,7 liter.

Biotransformatie

Selexipag wordt gehydrolyseerd tot zijn actieve metaboliet door carboxylesterases in de lever en in de darm. Oxidatieve metabolisering, voornamelijk gekatalyseerd door CYP2C8 en in geringere mate door CYP3A4, leidt tot de vorming van gehydroxyleerde en gedealkyleerde producten. UGT1A3 en UGT2B7 spelen een rol bij de glucuronidering van de actieve metaboliet. Met uitzondering van de actieve metaboliet maakt geen van de circulerende metabolieten in humaan plasma meer dan 3% uit van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal. Na orale toediening is zowel bij gezonde proefpersonen als bij PAH-patiënten bij steady state de blootstelling aan de actieve metaboliet ongeveer 3 tot 4 maal hoger dan die aan de moederverbinding.

Eliminatie

Eliminatie van selexipag vindt voornamelijk plaats via metabolisering met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 0,8-2,5 uur. De actieve metaboliet heeft een halfwaardetijd van 6,2-13,5 uur. De totale klaring van selexipag uit het lichaam bedraagt 17,9 l/uur. Uitscheiding bij gezonde proefpersonen was 5 dagen na toediening volledig en vond voornamelijk plaats via feces (93% van de toegediende dosis) versus 12% in urine.

Speciale patiëntengroepen

Er zijn geen klinisch relevante effecten van geslacht, ras, leeftijd of lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van selexipag en zijn actieve metaboliet waargenomen bij gezonde proefpersonen of PAH-patiënten.

Nierfunctiestoornis

Een 1,4 tot 1,7 maal hogere blootstelling (maximale plasmaconcentratie en oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) aan selexipag en zijn actieve metaboliet werd waargenomen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis was de blootstelling aan selexipag respectievelijk 2 en 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Blootstelling aan de actieve metaboliet bleef vrijwel onveranderd bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en was tweemaal zo hoog bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis. Slechts twee proefpersonen met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis kregen selexipag toegediend. Blootstelling aan selexipag en zijn actieve metaboliet bij deze twee proefpersonen kwam overeen met die bij proefpersonen met een matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis.

Op grond van modellering en simulatiegegevens uit een onderzoek bij proefpersonen met een leverfunctiestoornis, is de blootstelling aan selexipag bij steady state bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) bij een behandelingschema met eenmaaldaagse toediening naar verwachting ongeveer 2 maal zo hoog als bij gezonde proefpersonen bij een behandelingschema met tweemaaldaagse toediening. De blootstelling aan de actieve metaboliet bij steady state bij deze patiënten bij een behandelingschema met eenmaaldaagse toediening komt naar verwachting overeen met die bij gezonde proefpersonen bij een behandelingschema met tweemaaldaagse toediening. Proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) lieten een vergelijkbare voorspelde blootstelling bij steady state zien als proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis bij een behandelingschema met eenmaaldaagse toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar herhaalde-dosistoxiciteit met knaagdieren induceerde een sterke bloeddrukdaling als gevolg van versterkte farmacologie voorbijgaande klinische verschijnselen en verminderde deze

voedselinname en gewichtstoename. Bij volwassen en juveniele honden werden het darmkanaal en bot/beenmerg geïdentificeerd als de voornaamste doelorganen na behandeling met selexipag. In juveniele honden werd vertraging van de sluiting van de femorale en/of tibiale epifysaire groeiplaat waargenomen. Er werd geen niveau zonder waarneembaar ongewenst effect (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) vastgesteld. Bij juveniele honden werd sporadisch intussusceptie als gevolg van prostacyclinerelateerde effecten op de darmmotiliteit waargenomen. De voor potentie voor de IP-receptor aangepaste veiligheidsmarges voor de actieve metaboliet waren tweemaal zo hoog (gebaseerd op de totale blootstelling) als de therapeutische blootstelling bij de mens. De bevinding deed zich niet voor bij toxiciteitsonderzoeken met muizen of ratten. Vanwege de soortspecifieke gevoeligheid van honden voor het ontwikkelen van intussusceptie, wordt deze bevinding als niet relevant voor volwassen mensen beschouwd.

Men gaat ervan uit dat verhoogde ossificatie en gerelateerde veranderingen in het beenmerg in onderzoeken met honden worden veroorzaakt door de activering van EP₄-receptoren bij honden. Aangezien EP₄-receptoren bij de mens niet door selexipag of zijn actieve metaboliet worden geactiveerd, is dit effect soortspecifiek en dus niet relevant voor de mens.

Op basis van het algehele bewijs van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoeken zijn selexipag en de actieve metaboliet niet genotoxisch.

In de 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken veroorzaakte selexipag een verhoogde incidentie van schildklieradenomen bij muizen en leydigcel-adenomen bij ratten. De mechanismen zijn specifiek voor knaagdieren. Kronkeligheid van retinale arteriolen werd na 2 jaar behandeling alleen bij ratten opgemerkt. Men gaat ervan uit dat het effect mechanistisch wordt geïnduceerd door levenslange vasodilatatie en daaropvolgende hemodynamische veranderingen in het oog. Aanvullende histopathologische bevindingen van selexipag werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die voldoende hoger waren dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor de mens.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werd een verlenging van de bronstcycli waargenomen die leidde tot een toename van het aantal dagen tot copulatie bij blootstellingen die 173 maal hoger waren dan de therapeutische blootstellingen (op basis van de totale blootstellingen), waarbij het niveau zonder waarneembaar effect (no-observed-effect level, NOEL) 30 maal hoger was dan de therapeutische blootstellingen. Afgezien daarvan werden de vruchtbaarheidsparameters niet beïnvloed.

Selexipag was niet teratogeen bij ratten en konijnen (blootstellingsmarges van 13 maal de therapeutische blootstelling aan selexipag en 43 maal die aan de actieve metaboliet, op basis van de totale blootstelling). De veiligheidsmarges voor potentiële prostacycline (IP)-receptorgerelateerde effecten op de reproductie bedroegen 20 voor vruchtbaarheid, en respectievelijk 5 en 1 (op basis van vrije blootstelling) voor embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen, na aanpassing voor verschillen in de potentie voor de receptor. In het onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten induceerde selexipag geen effecten op de reproductieve functie van moeder en jongen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)

Maïszetmeel

Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Uptravi 200 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 400 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 600 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 800 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tablet

Hypromellose
Propyleenglycol
Titaandioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide/aluminium/HDPE/PE met ingesloten droogmiddel/ HDPE-blisterverpakking afgesloten met aluminiumfolie.

Elke doordrukstrip bevat 10 filmomhulde tabletten.

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten

Doosjes van 10 of 60 filmomhulde tabletten (1 of 6 doordrukstrips)

Doosjes van 60 of 140 filmomhulde tabletten (titratieverpakkingen, 6 of 14 doordrukstrips).

Uptravi 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1000 microgram, 1200 microgram, 1400 microgram en 1600 microgram filmomhulde tabletten

Doosjes met 60 filmomhulde tabletten (6 doordrukstrips).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 14 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de marktintroductie van Uptravi in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en vorm van het gecontroleerde toegangssysteem afstemmen met de bevoegde nationale autoriteit.

Het gecontroleerde toegangssysteem is bedoeld om het identificeren van voorschrijvers te vereenvoudigen, om hen te benaderen met geschikte informatie over het veilig en effectief gebruik van

Uptravi, en om hen te voorzien van hulpmiddelen voor het minimaliseren van risico's, met name met betrekking tot het potentiële risico op medicatiefouten. Het gecontroleerde toegangssysteem moet drie belangrijke principes omvatten die zullen worden opgenomen in elk systeem in alle lidstaten. Dit zijn:

- de identificatie van alle voorschrijvers van Uptravi en het bijhouden van een lijst daarvan;
- de verspreiding van informatiemappen onder alle geïdentificeerde voorschrijvers om met name het risico op medicatiefouten te minimaliseren;
- het controleren van de ontvangst van de informatiemappen door voorschrijvers.

In elke lidstaat waar Uptravi in de handel wordt gebracht zal de vergunninghouder ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Uptravi zullen gaan voorschrijven en/of verstrekken worden voorzien van een map voor voorschrijvers waarin het volgende is opgenomen:

- de Samenvatting van de productkenmerken van Uptravi;
- een begeleidende brief voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg;
- een titratiegids voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op een gelamineerde A4-kaart;
- een titratiegids voor patiënten;
- de patiëntenbijsluiter.

In de begeleidende brief aan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet worden uitgelegd dat het voorlichtingsmateriaal is bedoeld om het risico op medicatiefouten als gevolg van de beschikbaarheid van meerdere tabletten en doseringssterktes te verkleinen, en er moet een inhoudsopgave van de map voor voorschrijvers in worden gegeven.

De titratiegids voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op een gelamineerde A4-kaart is bedoeld om het risico op medicatiefouten als gevolg van de titratiefase bij aanvang van de behandeling met Uptravi te verkleinen en dient de volgende belangrijke onderdelen te bevatten:

- het concept van de dosering en de titratie;
- het stapsgewijze bereiken van de onderhoudsdosis (titratiefase);
- te verwachten bijwerkingen tijdens de titratiefase en het beheersen daarvan;
- het aansporen en begeleiden van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om duidelijk te communiceren met patiënten tijdens hun eerste bezoek, en ook om de verantwoordelijkheid te nemen om contact op te nemen met de patiënt tijdens de titratiefase waardoor de communicatie tussen de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en de patiënt wordt gefaciliteerd (de noodzaak om contact te hebben en om telefoongesprekken in te roosteren).

De titratiegids voor patiënten voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg tijdens besprekingen met de patiënt moet de volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- een versie in lektaal van de titratiegids voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg op een gelamineerde A4-kaart;
- een dagboek om het gebruik van Uptravi te vereenvoudigen en om als een herinnering te dienen voor de patiënt (bijvoorbeeld om contact op te nemen met zijn/haar arts), en om het innemen van tabletten in te noteren;
- informatie in lektaal over het veilig en effectief gebruik van Uptravi.

De titratiegids voor patiënten en de bijsluiter dienen na afloop van het voorlichtingsgesprek aan de patiënt te worden overhandigd. De patiënten zullen een identieke titratiegids en patiëntenbijsluiter ontvangen in hun Uptravi titratieverpakkingen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – TITRATIEVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten
selexipag

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 microgram selexipag

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Titratieverpakking

60 filmomhulde tabletten
140 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet breken, pletten of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter en de titratiegids.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Uptravi 200 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten
selexipag

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 400 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 600 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 800 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 1000 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 1200 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 1400 microgram selexipag
Elke filmomhulde tablet bevat 1600 microgram selexipag

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
10 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet breken, pletten of kauwen
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Uptravi 200 microgram
Uptravi 400 microgram
Uptravi 600 microgram
Uptravi 800 microgram
Uptravi 1000 microgram
Uptravi 1200 microgram
Uptravi 1400 microgram
Uptravi 1600 microgram

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Uptravi 200 microgram tabletten
Uptravi 400 microgram tabletten
Uptravi 600 microgram tabletten
Uptravi 800 microgram tabletten
Uptravi 1000 microgram tabletten
Uptravi 1200 microgram tabletten
Uptravi 1400 microgram tabletten
Uptravi 1600 microgram tabletten
selexipag

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag Int

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten
Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten
selexipag

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Uptravi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Uptravi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Uptravi is een geneesmiddel dat de werkzame stof selexipag bevat. Het heeft een vergelijkbaar effect op bloedvaten als de natuurlijke stof prostacycline, en zorgt ervoor dat de bloedvaten zich ontspannen en verwijden.

Uptravi wordt gebruikt voor de langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten die onvoldoende baat hebben bij andere soorten geneesmiddelen tegen PAH die endothelinereceptorantagonisten en fosfodiësterase type 5-remmers worden genoemd. Bij patiënten die niet kunnen worden behandeld met deze geneesmiddelen kan Uptravi worden gebruikt zonder daarnaast nog andere geneesmiddelen.

Bij PAH is sprake van hoge bloeddruk in de bloedvaten die het bloed van het hart naar de longen voeren (longslagaders). Bij mensen met PAH vernauwen deze slagaders, waardoor het hart harder moet werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor kunnen mensen moe worden, duizelig of kortademig of andere verschijnselen krijgen.

Door op dezelfde manier te werken als de natuurlijke stof prostacycline maakt dit middel de longslagaders wijder. Ook vermindert het harder worden. Hierdoor wordt het voor het hart gemakkelijker om bloed door de longslagaders te pompen. Uptravi verlaagt de druk in de longslagaders. Het verlicht de verschijnselen van PAH en vertraagt het erger worden van de ziekte PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een hartprobleem, bijvoorbeeld:
 - een slechte bloedtoevoer naar de hartspieren (ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris); een van de verschijnselen kan pijn op de borst zijn
 - een hartinfarct in de voorgaande 6 maanden
 - een zwak hart (gedecompenseerd hartfalen) dat niet onder strikte medische controle staat;
 - een zeer onregelmatige hartslag
 - een defect van de hartkleppen (aangeboren of verworven) waardoor het hart slecht werkt (niet in verband met pulmonale hypertensie)
- U heeft in de laatste 3 maanden een beroerte gehad, of een ander voorval waardoor de toevoer van bloed naar de hersenen verminderd werd (bijvoorbeeld transiënte ischemische aanval)
- U gebruikt gemfibrozil (geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid vetten [lipiden] in het bloed te verminderen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw PAH-arts of -verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als u

- geneesmiddelen voor hoge bloeddruk inneemt
- een lage bloeddruk heeft die gepaard gaat met verschijnselen als duizeligheid
- onlangs aanzienlijk bloed- of vochtverlies heeft gehad, zoals ernstige diarree of braken
- problemen heeft met uw schildklier
- ernstige nierproblemen heeft en dialyse krijgt
- ernstige problemen door een niet goed werkende lever heeft of heeft gehad

Als u een van deze tekenen opmerkt of als uw toestand verandert, **waarschuw dan onmiddellijk uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, want Uptravi is niet bij kinderen onderzocht.

Ouderen

Er is beperkte ervaring met Uptravi bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom is in deze leeftijdsgroep voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Uptravi.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Uptravi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Andere geneesmiddelen kunnen de werking van Uptravi beïnvloeden.

Informeer uw PAH-arts of -verpleegkundige als u een van de volgende middelen inneemt:

- gemfibrozil (geneesmiddel dat wordt gebruikt om de hoeveelheid vetten [lipiden] in het bloed te verminderen)
- clopidogrel (geneesmiddel dat wordt gebruikt om de vorming van bloedstolsels te remmen bij coronaire hartziekte)
- deferasirox (geneesmiddel dat wordt gebruikt om ijzer uit de bloedsomloop te verwijderen)
- teriflunomide (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van *relapsing-remitting* multiple sclerose)

- carbamazepine (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van sommige vormen van epilepsie en zenuwpijn, of om te helpen om ernstige gemoedsstoornissen onder controle te houden als bepaalde andere geneesmiddelen niet werken)
- fenytoïne (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- valproïnezuur (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- probenecide (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van jicht)
- fluconazol, rifampicine of rifapentine (geneesmiddelen voor de behandeling van infecties)

Zwangerschap en borstvoeding

Upravi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden dan moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken als u Upravi gebruikt. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Upravi kan bijwerkingen veroorzaken zoals hoofdpijn en lage bloeddruk (zie rubriek 4); deze kunnen uw rijvaardigheid beïnvloeden. Ook de verschijnselen van uw aandoening kunnen ervoor zorgen dat u minder goed in staat bent om een voertuig te besturen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Behandeling met Upravi mag alleen worden voorgeschreven door een arts die ruime ervaring heeft met de behandeling van PAH. Neem dit middel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik of heeft u vragen? Neem dan contact op met uw arts.

Informeer uw arts als u bijwerkingen ervaart, aangezien uw arts u kan aanraden om uw dosis Upravi te veranderen.

Informeer uw arts als u andere geneesmiddelen inneemt, aangezien uw arts u kan aanraden om Upravi slechts eenmaal daags in te nemen.

Ziet u slecht of heeft u enige vorm van blindheid? Vraag dan iemand om hulp bij het innemen van Upravi tijdens de titratieperiode (dat is de periode waarin uw dosis steeds hoger wordt).

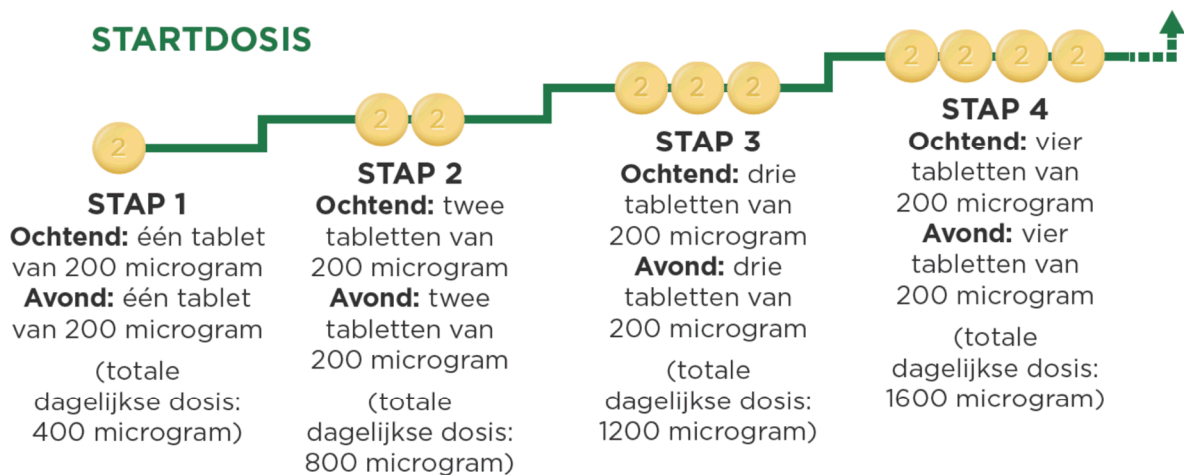
Het vinden van de juiste dosis voor u

Aan het begin van de behandeling neemt u de laagste dosis in. Dit is één tablet van 200 microgram 's ochtends en een tweede tablet van 200 microgram 's avonds. **Daar moet ongeveer 12 uur tussen zitten.** U kunt het beste in de avond met de behandeling beginnen. Uw arts zal u opdragen uw dosis geleidelijk te verhogen. Dit wordt 'titratie' genoemd. Hierdoor kan uw lichaam zich instellen op het nieuwe geneesmiddel. Het doel van titratie is de meest geschikte dosis te bereiken. Dit zal de hoogste dosis zijn die u kunt verdragen, en dit kan de maximumdosis van 1600 microgram 's ochtends en 's avonds zijn.

De eerste verpakking met tabletten die u ontvangt bevat de lichtgele tabletten van 200 microgram. Uw arts zal u zeggen uw dosis in stappen te verhogen, doorgaans elke week, maar de periode tussen de verhogingen kan ook langer zijn.

Met elke stap voegt u één tablet van 200 microgram aan uw ochtenddosis toe en ook een tablet van 200 microgram aan uw avonddosis. **De eerste verhoogde dosis kunt u het beste 's avonds innemen.** In het schema hieronder ziet u het aantal tabletten dat u **elke ochtend** en **elke avond** bij de eerste 4 stappen moeten innemen.

Elke dosisstap duurt ongeveer 1 week.



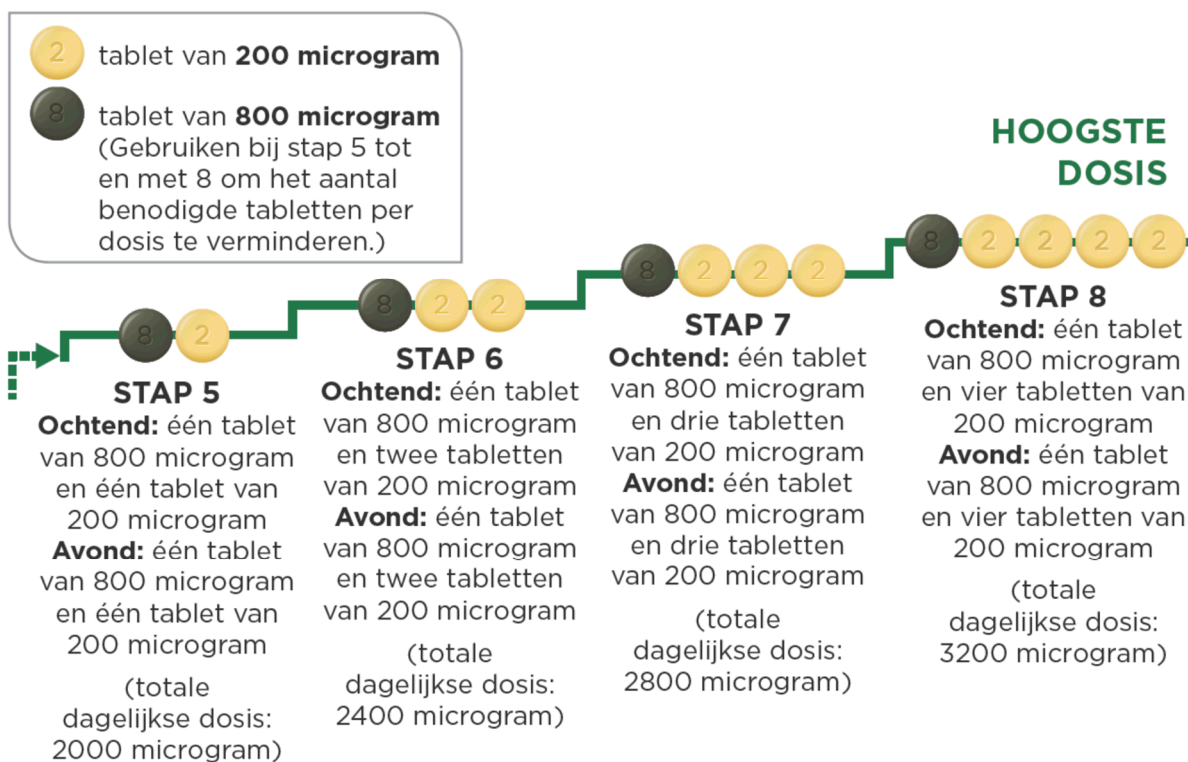
 tablet van **200 microgram**

Zegt uw arts dat u uw dosis nog verder moet verhogen? Dan neemt u bij elke nieuwe stap één tablet van 200 microgram extra bij uw ochtenddosering en één tablet van 200 microgram extra bij uw avonddosering. De eerste verhoogde dosis kunt u het beste 's avonds innemen.

Zegt uw arts dat u uw dosis verder moet verhogen en naar stap 5 moet gaan? Dit kan worden gedaan door één groene tablet van 800 microgram en één lichtgele tablet van 200 microgram 's ochtends in te nemen en één tablet van 800 microgram en één van 200 microgram 's avonds.

De maximumdosering Uptravi is 1600 microgram 's ochtends en 1600 microgram 's avonds. Niet iedere patiënt zal deze dosis bereiken, omdat iedere patiënt een andere dosis nodig heeft.

Het schema hieronder toont het aantal tabletten dat **elke ochtend** en **elke avond** moet worden ingenomen bij elke stap, te beginnen bij stap 5.



U zult een titratieverpakking krijgen. Daarin zit ook een titratiegids en de bijsluiter. De titratiegids geeft u informatie over het titratieproces. U kunt er ook in noteren hoeveel tabletten u elke dag inneemt.

Vergeet niet in uw titratiedagboek op te schrijven hoeveel tabletten u elke dag inneemt. De titratiestappen duren doorgaans ongeveer 1 week. Als uw arts zegt dat u elke titratiestap langer dan 1 week moet aanhouden, zijn er extra dagboekpagina's waarop u dit kunt bijhouden. **Denk eraan dat u tijdens de titratie regelmatig uw PAH-arts of -verpleegkundige moet spreken.**

Een stap teruggaan naar een lagere dosis vanwege bijwerkingen

Het is mogelijk dat u tijdens titratie bijwerkingen ondervindt als hoofdpijn, diarree, misselijkheid, braken, kaakpijn, spierpijn, pijn in uw been, gewrichtspijn of rood aanlopen in het gezicht (zie rubriek 4). Als u deze bijwerkingen niet goed verdraagt, overleg dan met uw arts hoe u ermee moet omgaan of hoe ze behandeld kunnen worden. Er zijn behandelingen beschikbaar die de bijwerkingen kunnen helpen verlichten. Pijnstillers zoals paracetamol kunnen bijvoorbeeld helpen om pijn en hoofdpijn te behandelen.

Als de bijwerkingen niet behandeld kunnen worden of niet langzaam verbeteren op de dosis die u inneemt, kan uw arts de dosis verlagen door het aantal lichtgele tabletten van 200 microgram zowel 's ochtends als 's avonds met één te verminderen. Het schema hieronder laat het teruggaan naar een lagere dosis zien. Doe dit alleen als uw arts zegt dat u dit moet doen.



Als uw bijwerkingen na verlaging van de dosis beheersbaar zijn, kan uw arts beslissen dat u die dosis moet blijven gebruiken. Zie de rubriek ‘Onderhoudsdosis’ hieronder voor meer informatie.

Onderhoudsdosis

De hoogste dosis die u tijdens de titratie verdraagt, wordt uw onderhoudsdosis. Uw onderhoudsdosis is de dosis die u met regelmaat moet blijven innemen.

Uw arts zal u een geschikte tabletsterkte voorschrijven voor uw onderhoudsdosis. **Hierdoor hoeft u ’s ochtends en ’s avonds slechts één tablet in te nemen in plaats van een aantal tabletten per keer.**

Een volledige beschrijving van de Upravi-tabletten, inclusief de kleuren en markeringen, vindt u in rubriek 6 van deze bijsluiter.

Het kan zijn dat uw arts na verloop van tijd uw onderhoudsdosis indien nodig aanpast.

Als u op enig moment, nadat u dezelfde dosis al een langere tijd heeft ingenomen, last krijgt van bijwerkingen die u niet verdraagt of die invloed hebben op uw normale dagelijkse activiteiten, neem dan contact op met uw arts omdat uw dosis mogelijk moet worden verlaagd. De arts kan u dan een tablet voorschrijven met een lagere sterkte. Vergeet niet om de niet-gebruikte tabletten weg te doen (zie rubriek 5).

Neem Upravi eenmaal ’s ochtends en eenmaal ’s avonds in, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur.

Neem de tabletten tijdens de maaltijd in omdat u het geneesmiddel dan mogelijk beter verdraagt. Het buitenste laagje om de tablet geeft bescherming. Slik de tabletten heel door met een glas water. Kauw niet op de tablet, maak de tablet niet fijn en breek deze niet door.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan uw arts had gezegd, raadpleeg dan uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u vergeten dit middel in te nemen? Neem dan een dosis in zodra u er weer aan denkt en neem uw tabletten daarna in op de gebruikelijke tijdstippen. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis (minder dan 6 uur voor het normale volgende innametijdstip), moet u de gemiste dosis overslaan en uw

geneesmiddel innemen op het normale tijdstip. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.**

Als u stopt met het innemen van dit middel

Plotseling stoppen met uw behandeling met Uptravi kan ertoe leiden dat uw verschijnselen erger worden. Stop niet met het innemen van Uptravi tenzij uw arts zegt dat u moet stoppen. Uw arts kan u zeggen de dosis eerst geleidelijk te verlagen voordat u helemaal stopt.

Als u om welke reden dan ook Uptravi langer dan 3 achtereenvolgende dagen niet inneemt (als u 3 ochtenddoses en 3 avonddoses, of 6 achtereenvolgende doses of meer heeft overgeslagen), **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw dosis aan te passen om bijwerkingen te voorkomen.** Uw arts kan besluiten dat uw behandeling met een lagere dosis opnieuw wordt gestart, waarna deze geleidelijk weer wordt verhoogd naar uw vorige onderhoudsdosis.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. U kunt bijwerkingen ondervinden, niet alleen tijdens de titratieperiode wanneer uw dosis wordt verhoogd, maar ook later nadat u al langere tijd dezelfde dosis heeft ingenomen.

Als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen: hoofdpijn, diarree, misselijkheid, braken, kaakpijn, spierpijn, pijn in een been, gewrichtspijn of rood worden van uw gezicht, en u verdraagt deze niet of de bijwerking kan niet worden behandeld, neem dan contact op met uw arts omdat de dosis die u inneemt misschien te hoog voor u is en moet worden verlaagd.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- hoofdpijn
- rood worden in het gezicht (overmatig blozen)
- misselijkheid en braken
- diarree
- kaakpijn, spierpijn, gewrichtspijn, pijn in een been
- nasofaryngitis (verstopte neus)

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen)
- hyperthyreoïdie (te snel werkende schildklier)
- minder zin in eten
- gewichtsverlies
- hypotensie (lage bloeddruk)
- maagpijn, waaronder het moeilijk verteren van eten (indigestie)
- pijn
- veranderingen in de uitslagen van sommige bloedonderzoeken, waaronder metingen van de aantallen bloedcellen en van de schildklierfunctie
- huiduitslag, waaronder galbulten, met mogelijk een branderig of stekend gevoel en roodheid van de huid

Soms optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- versnelde hartslag

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

nationale meldsysteem in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is selexipag.

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten bevatten 200 microgram selexipag

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten bevatten 400 microgram selexipag

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten bevatten 600 microgram selexipag

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten bevatten 800 microgram selexipag

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten bevatten 1000 microgram selexipag

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten bevatten 1200 microgram selexipag

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten bevatten 1400 microgram selexipag

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten bevatten 1600 microgram selexipag

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Mannitol (E421)

Maïszetmeel

Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose

Propyleenglycol

Titaandioxide (E171)

IJzeroxiden (E172)

Carnaubawas

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten bevatten geel ijzeroxide (E172).

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten bevatten rood ijzeroxide (E172).

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten bevatten rood ijzeroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten bevatten geel ijzeroxide en zwart ijzeroxide (E172).

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten bevatten rood ijzeroxide en geel ijzeroxide (E172).

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten bevatten zwart ijzeroxide en rood ijzeroxide (E172).

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten bevatten geel ijzeroxide (E172).

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten bevatten zwart ijzeroxide, rood ijzeroxide en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Uptravi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten: ronde, lichtgele filmomhulde tabletten met '2' op één zijde.

Uptravi 400 microgram filmomhulde tabletten: ronde, rode filmomhulde tabletten met '4' op één zijde.

Uptravi 600 microgram filmomhulde tabletten: ronde, lichtpaarse filmomhulde tabletten met '6' op één zijde.

Uptravi 800 microgram filmomhulde tabletten: ronde, groene filmomhulde tabletten met '8' op één zijde.

Uptravi 1000 microgram filmomhulde tabletten: ronde, oranje filmomhulde tabletten met '10' op één zijde.

Uptravi 1200 microgram filmomhulde tabletten: ronde, donkerpaarse filmomhulde tabletten met '12' op één zijde.

Uptravi 1400 microgram filmomhulde tabletten: ronde, donkergele filmomhulde tabletten met '14' op één zijde.

Uptravi 1600 microgram filmomhulde tabletten: ronde, bruine filmomhulde tabletten met '16' op één zijde.

Uptravi 200 microgram filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips in verpakkingen van 10 of 60 tabletten en 60 of 140 tabletten (titratieverpakkingen).

Uptravi 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1000 microgram, 1200 microgram, 1400 microgram en 1600 microgram filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips in een verpakking van 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Pagina 1

Uptravi filmomhulde tabletten
selexipag

Titratiegids

Starten van de behandeling met Uptravi

Lees de bijgevoegde patiëntenbijsluiter alvorens de behandeling te starten.
Informeer uw arts als u bijwerkingen ervaart, aangezien uw arts u kan aanraden om uw dosis Uptravi te veranderen. Informeer uw arts als u andere geneesmiddelen inneemt, aangezien uw arts u kan aanraden om Uptravi slechts eenmaal daags in te nemen.

Pagina 2

Inhoud

Hoe moet u Uptravi innemen?	4
Hoe moet u de dosis ophogen?	6
Wat houden de stappen in?	8
Wanneer moet de dosis worden verlaagd?	10
Stap terug	12

Pagina 3

Wanneer u overstapt naar uw onderhoudsdosis	14
Bent u vergeten dit middel in te nemen?	16
Als u stopt met het innemen van dit middel	17
Titratiedagboek	18

Pagina 4

Hoe moet u Uptravi innemen?

Uptravi is een geneesmiddel dat elke ochtend en avond moet worden ingenomen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, ook wel ‘PAH’ genoemd.

De aanvangsdosis van Uptravi is 200 microgram **eenmaal ’s ochtends en eenmaal ’s avonds**. De eerste dosis van Uptravi moet ’s avonds worden ingenomen.
U moet elke dosis met een glas water innemen, bij voorkeur tijdens een maaltijd.

Pagina 5

Er zijn 2 behandelingsfasen met Uptravi:

Titratie

De eerste paar weken werkt u samen met uw arts om uit te vinden welke Uptravi-dosis geschikt is voor u. Uw arts zal mogelijk zeggen dat u van de aanvangsdosis naar een hogere dosis Uptravi moet overstappen. Uw arts kan u ook laten overstappen naar een lagere dosis. Dit proces wordt ‘titratie’ genoemd. Hierdoor kan uw lichaam zich langzaam instellen op het geneesmiddel.

Onderhoud

Zodra uw arts de dosis heeft gevonden die goed is voor u, zal dit de dosis worden die u blijft innemen. Dit wordt de ‘onderhoudsdosis’ genoemd.

Hoe moet u de dosis ophogen?

U start met de dosis van 200 microgram 's ochtends en 's avonds en na overleg met uw arts of verpleegkundige stapt u over naar de volgende hogere dosis.

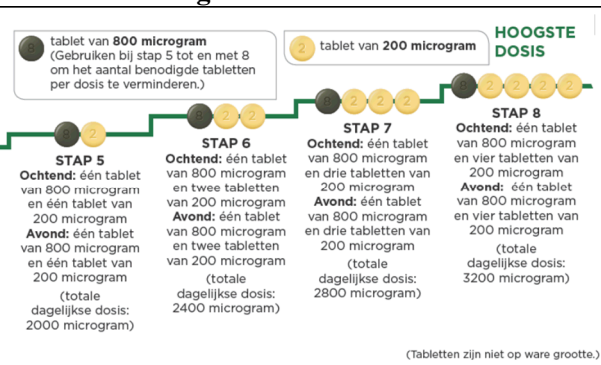
De eerste verhoogde dosis moet u 's avonds innemen. Meestal duurt elke stap ongeveer 1 week. Het vinden van de voor u geschikte dosis kan een paar weken duren.

Het doel is de dosis te bereiken die het meest geschikt is voor uw behandeling.

Deze dosis wordt uw onderhoudsdosis.

Iedere patiënt met PAH is anders. **Niet iedereen komt uit op dezelfde onderhoudsdosis.**

Sommige patiënten gebruiken als onderhoudsdosis 200 microgram 's ochtends en 's avonds, terwijl andere patiënten de hoogste dosis van 1600 microgram 's ochtends en 's avonds bereiken. Weer anderen hebben een onderhoudsdosis hier ergens tussenin. Waar het om gaat, is dat u de dosis bereikt die het meest geschikt is voor uw behandeling.



↓ Wanneer moet de dosis worden verlaagd?

Zoals bij alle geneesmiddelen is het mogelijk dat u met Uptravi last krijgt van bijwerkingen wanneer u naar hogere doses overstapt.

Overleg met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van bijwerkingen. Er zijn behandelingen beschikbaar die kunnen helpen om ze te verlichten.

De meest voorkomende bijwerkingen van Uptravi (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen) zijn:

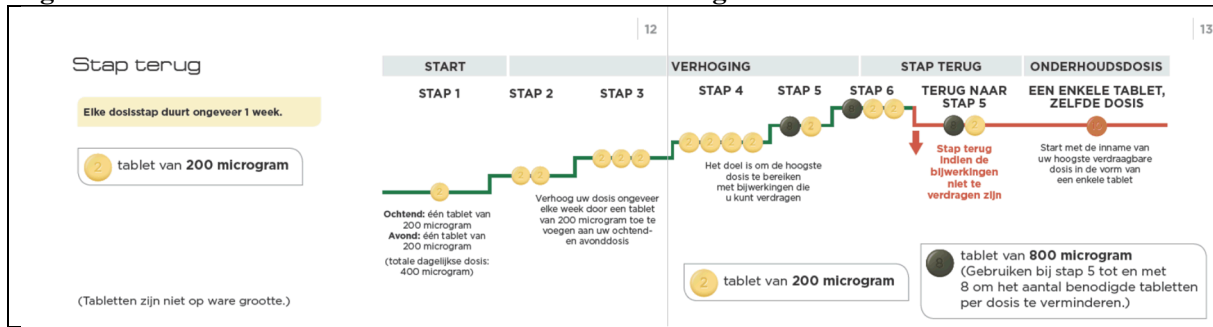
- hoofdpijn • diarree • misselijkheid • braken
- kaakpijn • spierpijn • pijn in een been • gewrichtspijn • roodheid van het gezicht.

Zie voor meer informatie de bijsluiter voor een volledige lijst met bijwerkingen.

Als u de bijwerkingen niet verdraagt, zelfs niet nadat uw arts of verpleegkundige heeft geprobeerd ze te behandelen, kan hij of zij u adviseren een stap terug te gaan naar een lagere dosis.

Als uw arts of verpleegkundige zegt dat u een stap terug moet naar een lagere dosis, moet u 's ochtends en 's avonds één tablet van 200 microgram minder innemen.

U moet alleen een lagere dosis innemen na overleg met uw PAH-arts of -verpleegkundige. Dit proces van dosisverlaging helpt u de dosis te vinden die geschikt is voor u, de zogeheten 'onderhoudsdosis'.



Wanneer u overstapt naar uw onderhoudsdosis

De hoogste dosis die u tijdens de titratie verdraagt, wordt uw **onderhoudsdosis**. Uw onderhoudsdosis is de vaste dosis die u moet blijven innemen. Uw arts of verpleegkundige kan een **enkele tablet met die sterkte** voorschrijven voor uw onderhoudsdosis. **Hierdoor hoeft u 's ochtends en 's avonds slechts één tablet in te nemen in plaats van een aantal tabletten per keer.**

Als uw hoogste verdraagbare dosis tijdens de titratie bijvoorbeeld 1200 microgram 's ochtends en 's avonds was:

Hoogste verdragen dosis Onderhoudsdosis Ochtend

Hoogste verdragen dosis Onderhoudsdosis Avond

Het kan zijn dat uw arts of verpleegkundige na verloop van tijd uw onderhoudsdosis indien nodig aanpast.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis in te nemen, moet u die dosis innemen zodra u eraan denkt en daarna uw tabletten op de gebruikelijke tijdstippen blijven innemen. Als het minder dan 6 uur is tot u normaal uw volgende dosis zou innemen, moet u de gemiste dosis overslaan en uw geneesmiddel innemen op het normale tijdstip. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.**

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Upravi tenzij dat van uw arts of verpleegkundige moet. Als u om welke reden dan ook Upravi langer dan 3 achtereenvolgende dagen niet inneemt (als u 6 achtereenvolgende doses heeft overgeslagen), **neem dan onmiddellijk contact op met uw PAH-arts of -verpleegkundige omdat het nodig kan zijn uw dosis aan te passen om bijwerkingen te voorkomen.**

Uw arts of verpleegkundige kan u laten verdergaan met uw behandeling met een lagere dosis en deze dosis dan geleidelijk verhogen tot uw vorige onderhoudsdosis.

Pagina 18

Titratiedagboek

Lees de instructies in de bijsluiter aandachtig.

De volgende dagboekpagina's helpen u om bij te houden hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds tijdens de titratie moet innemen.

Schrijf op deze pagina's op hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds inneemt.

Elke stap duurt meestal ongeveer 1 week, tenzij uw arts of verpleegkundige u anders voorschrijft. Als uw titratiestappen langer duren dan 1 week, zijn er extra dagboekpagina's om dit bij te houden.



Gebruik de pagina's 20 tot en met 27 om de eerste weken van de behandeling bij te houden, wanneer u alleen tabletten van 200 microgram inneemt (stappen 1 - 4).



Als u tabletten van zowel 200 als 800 microgram voorgeschreven heeft gekregen, gebruik dan de pagina's 30 tot en met 37 (stappen 5 - 8).

Pagina 19

Denk eraan dat u regelmatig uw PAH-arts of -verpleegkundige moet spreken.

Noteer hier de instructies van uw arts of verpleegkundige:

Telefoonnummer van de praktijk van de arts en e-mailadres:

Telefoonnummer van de apotheker:

Aantekeningen:

Pagina 20

WEEK NR. 1	Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> . Datum: _____	20
Ochtend	200 microgram	0 # # # # # # # #
Avond	200 microgram	# # # # # # # #
De eerste inname van Upravi moet 's avonds zijn		

Pagina 21

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> . Datum: _____	21
Ochtend	200 microgram	# # # # # # # #
Avond	200 microgram	# # # # # # # #
De eerste inname van een verhoogde dosis Upravi moet 's avonds zijn		

Pagina 22

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> . Datum: _____	22
Ochtend	200 microgram	# # # # # # # #
Avond	200 microgram	# # # # # # # #

Pagina 23

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> . Datum: _____	23
Ochtend	200 microgram	# # # # # # # #
Avond	200 microgram	# # # # # # # #
Ga direct naar pagina 28 als uw arts tabletten van 800 microgram voorschrijft		

Pagina 24

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								24								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#
Ga direct naar pagina 28 als uw arts tabletten van 800 microgram voorschrijft																	

Pagina 25

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								2								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#
Ga direct naar pagina 28 als uw arts tabletten van 800 microgram voorschrijft																	

Pagina 26

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								26								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#
Ga direct naar pagina 28 als uw arts tabletten van 800 microgram voorschrijft																	

Pagina 27

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								2								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#
Ga direct naar pagina 28 als uw arts tabletten van 800 microgram voorschrijft																	

Pagina 28

Gebruik de volgende dagboekpagina's als uw arts of verpleegkundige u niet alleen tabletten van 200 microgram, maar ook van 800 microgram voorschrijft.

Kruis elke dag op de dagboekpagina's aan dat u één tablet van 800 microgram 's ochtends en het voorgeschreven aantal tabletten van 200 microgram 's avonds heeft ingenomen.



Pagina 29

Denk eraan dat u regelmatig uw PAH-arts of -verpleegkundige moet spreken.

Noteer hier de instructies van uw arts of verpleegkundige:

Telefoonnummer van de praktijk van de arts en e-mailadres:

Telefoonnummer van de apotheker:

Aantekeningen:

Pagina 30

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								30							
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	800 microgram	1	1	1	1	1	1	1
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	800 microgram	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 31

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u> Datum: _____								3							
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	800 microgram	1	1	1	1	1	1	1
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	#	800 microgram	1	1	1	1	1	1	1

Pagina 32

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							32
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 33

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							33
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 34

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							34
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 35

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							35
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 36

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							36
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 37

WEEK NR. #	Noteer het nummer van de week van de behandeling in de linkerbovenhoek. Noteer elke dag in de vakjes hieronder hoeveel tabletten u 's ochtends en 's avonds neemt. Ik sprak met mijn arts of verpleegkundige op <u>DD/MM/RR</u>							37
Datum:								
Ochtend	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	
Avond	200 microgram	#	#	#	#	#	#	
	800 microgram	1	1	1	1	1	1	

Pagina 38

Aantekeningen

Pagina 39

Pagina 40